

University of Groningen

De morfologische veranderingen van de lever bij de ziekte van basedow

Veelen, Abraham Willem Cornelis van

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1938

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Veelen, A. W. C. V. (1938). *De morfologische veranderingen van de lever bij de ziekte van basedow*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

1938

**DE MORPHOLOGISCHE VERANDERINGEN
VAN DE LEVER BIJ DE ZIEKTE
VAN BASEDOW**

A. W. C. VAN VELEN

DE MORPHOLOGISCHE VERANDERINGEN VAN
DE LEVER BIJ DE ZIEKTE VAN BASEDOW.

STELLINGEN.

I.

De zoogenaamde epituberculeuse veranderingen in de longen herusten op atelectase tengevolge van bronchusafsluiting.

II.

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid, dat lijders aan encephalitis lethargica ook in het stadium van het Parkinsonisme nog gevaar voor besmetting kunnen opleveren.

III.

Bij een verlenging van den duur van het kamercomplex in het electrocardiogram moet men denken aan een hypocalcaemie.

IV.

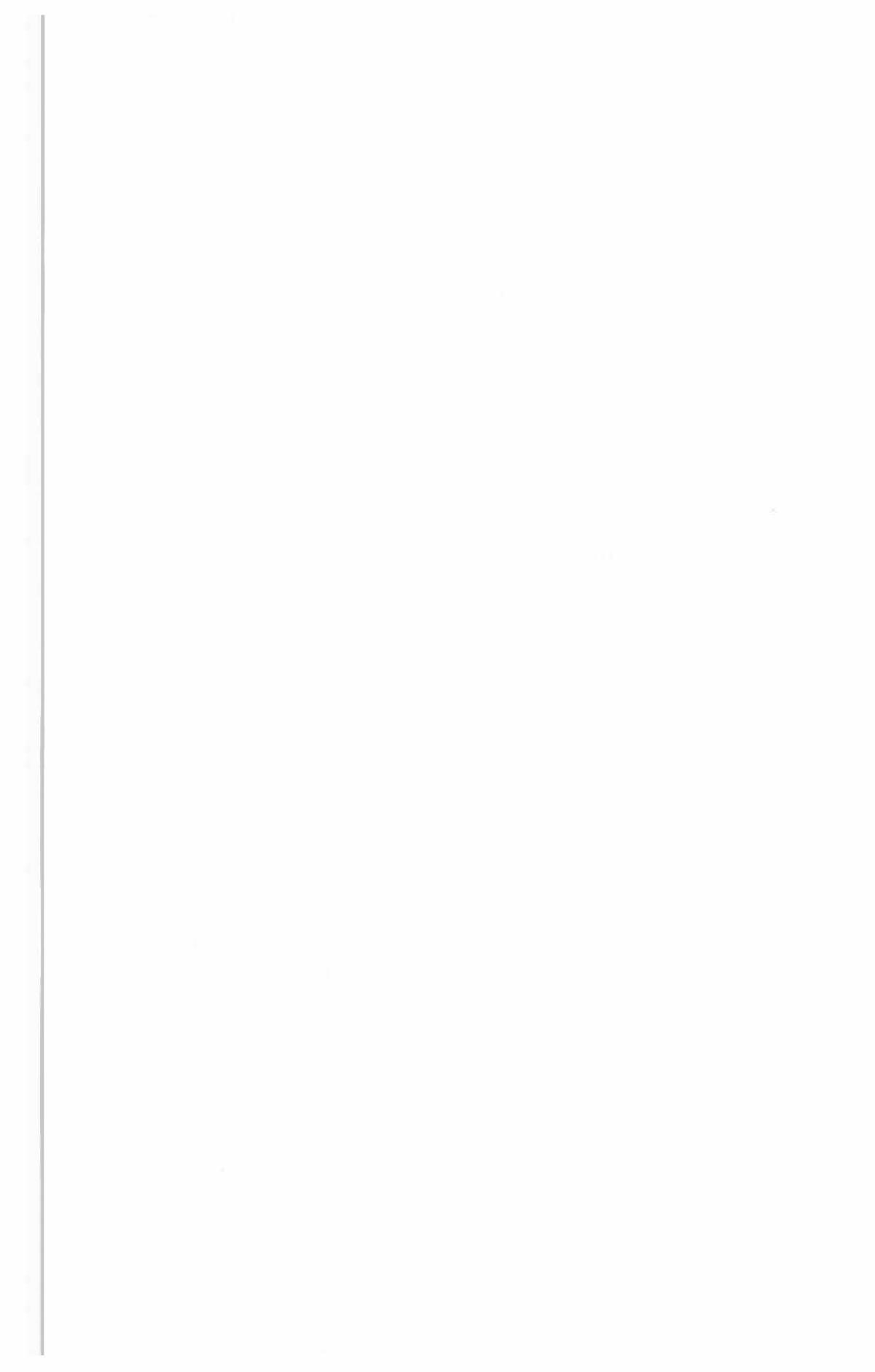
De meening van Herderschee, dat een arts, die roodvonkpatiënten behandelt, het leiden van verlossingen niet behoeft te weigeren, is onjuist.

V.

De bewegingsbeperkingen van het polsgewricht bij een niet genezen of een geopereerde breuk van het os naviculare zijn geen maatstaf voor den graad van arbeidsongeschiktheid.

VI.

Bij een geval van acrodynie zorgte men voor een zeer ruimen toevoer van vitamine B6.

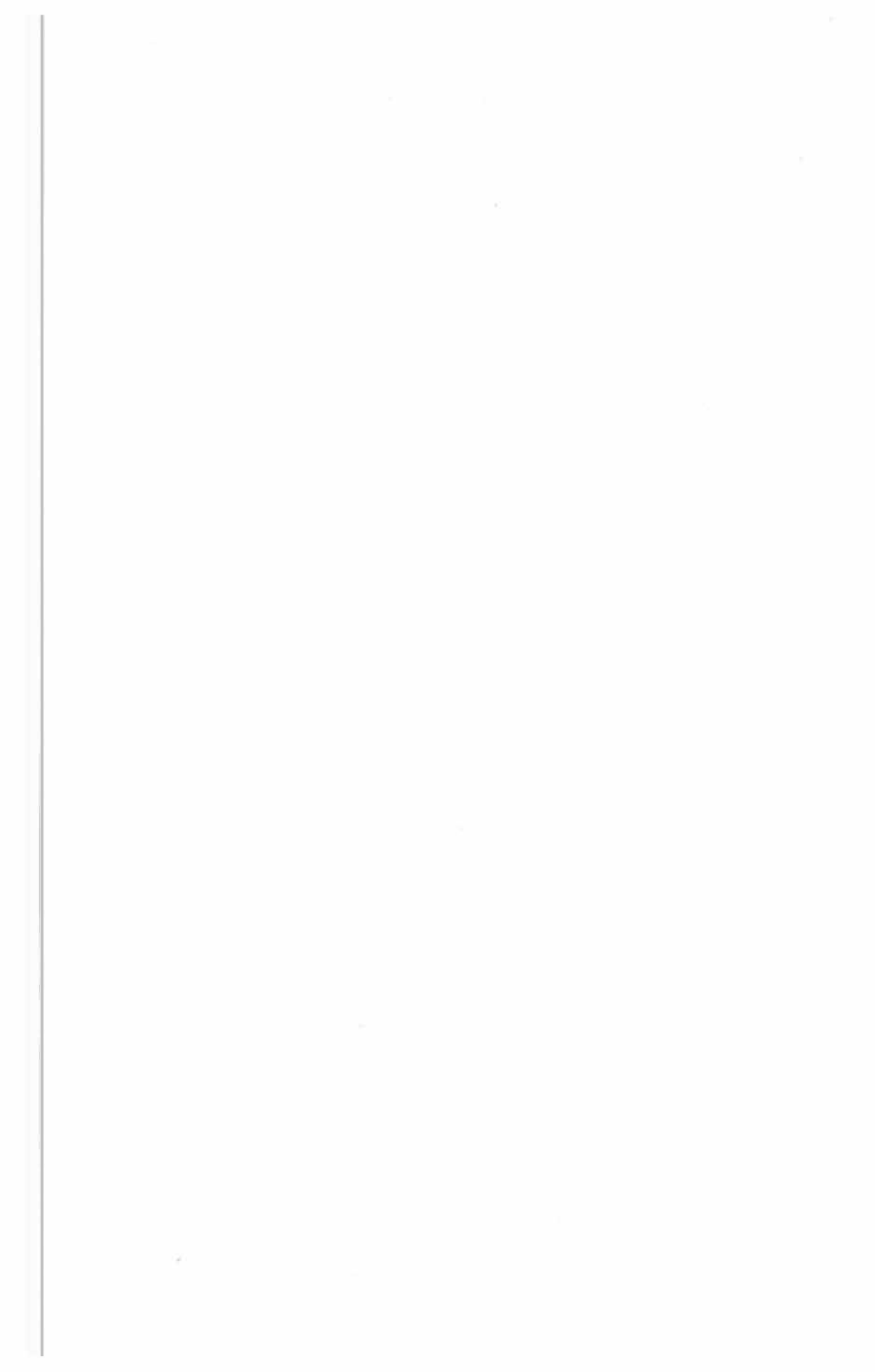


VII.

Pityriasis rosea wordt ten onrechte beschouwd als een aandoening welke veroorzaakt wordt door een schizosaccharomyces.

VIII.

Ter aanvulling van het onderwijs in de geneeskunde verdient het overweging een privaat-docent aan te stellen, die onderricht geeft in de eigen moeilijkheden van de algemeene praktijk.



DE MORPHOLOGISCHE VERANDERINGEN VAN DE LEVER BIJ DE ZIEKTE VAN BASEDOW

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR-MAGNIFICUS DR. K. SNEYDERS DE VOGEL,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
MAANDAG 4 JULI 1938, DES NAMIDDAGS OM
DRIE UUR PRECIES

DOOR

ABRAHAM WILLEM CORNELIS VAN VEELEN

ARTS, GEBOREN TE ALMKERK.



Aan mijn ouders

en

Aan mijn vrouw.

INHOUD

	blz.
Inleiding	11
HOOFDSTUK I	
Litteratuuroverzicht	13
HOOFDSTUK II	
Beschrijving der zelf waargenomen gevallen	37
HOOFDSTUK III	
Samenvattend overzicht der eigen waarnemingen	157
HOOFDSTUK IV	
Beschouwingen over de ontstaanswijze der afwijkingen	177
Samenvatting	193
Zusammenfassung	196
Résumé	200
Summary	204
Lijst der geraadpleegde litteratuur	208

De cliché's voor dit proefschrift werden vervaardigd door de Noord-Nederlandische Clichéfabriek te Groningen

VOORWOORD.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid een woord van dank te richten tot de hoogleeraren en oud-hoogleeraren der Medische en Natuurphilosophische Faculteiten der Universiteit te Utrecht, voor het onderwijs dat ik van hen ontvingen mocht.

De overleden Hoogleeraren Zwaardemaker, Bouman en Aldershoff houd ik dankbaar in nagedachtenis.

Inzonderheid gaat mijn dank uit naar U, Hooggeleerde Vos, voor de welwillendheid, waarmede gij U bereid verklaardet als mijn promotor op te treden. Door Uw groote gastvrijheid en hulpvaardigheid werd mij een belangrijk materiaal ter onderzoek ter beschikking gesteld. Zeer dankbaar ben ik U voor Uwe persoonlijke belangstelling en voor Uwe raadgevingen en voor den steun dien ik van U ontvangen mocht.

U, Zeergeleerde Behr, dank ik voor de voorlichting en groote medewerking die ik bij mijn onderzoek niet had kunnen missen. De prettige collegiale omgang met U, wordt door mij op hoogen prijs gesteld.

Zeergeleerde Meyler, met erkentelijkheid denk ik aan de belangstelling welke U voor mijn onderzoek betoonde.

Ook U, waarde Van Dam, betuig ik mijn erkentelijkheid voor Uw medeleven. De wijze waarop Gij mij Uw steun ervaren deed, wordt door mij niet vergeten.

Vervolgens wil ik mijn dank uitspreken aan allen, welke mij bij de bewerking van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest. In het bijzonder denk ik hierbij aan U, Mej. Jansonijs en Mej. Roeske. U, geachte Van Driessen, dank ik voor het vervaardigen der preparaten.

Een woord van bijzonderen dank richt ik tot mijn Ouders, die mij in staat stelden mijn studie in de geneeskunde aan te vangen en te volbrengen.

Tenslotte zeg ik dank aan God Zelve. Die mij den lust en de gezondheid gaf dit proefschrift te schrijven. Het is mijn oprechte wensch dat ook door dit werk de eer van Zijn Naam vergroot mag worden.

INLEIDING.

De pathologisch-anatomische afwijkingen bij de ziekte van Basedow worden in den laatsten tijd met toenemende belangstelling bestudeerd. Wel is waar zijn ook vroeger reeds de pathologische veranderingen in schildklier, zwezerik, hartspier en skeletspieren aan een nauwkeurig onderzoek onderworpen, maar van den toestand der andere organen was tot voor kort nog weinig bekend. Sinds oudsher bestond immers de neiging om de verschijnselen der hyperthyreose louter als een functioneele aandoening te beschouwen en den morbus Basedowii te zien als een neurose. De geringe veranderingen, die men af en toe aan allerlei organen had opgemerkt, hield men voor slechts toevallige nevenverschijnselen, omdat ze zoo weinig opvallend waren en omdat men ze niet regelmatig aantrof.

Op het tweede internationale kropcongres nu te Bern in 1933 werden opeens belangwekkende nieuwe onderzoekingen gepubliceerd. Rössle verkondigde daar als zijn meening, dat de dood bij een lijder aan de ziekte van Basedow eigenlijk geen „hartdood” is, maar een „leverdood”, en plaatste daarmede de lever in het brandpunt van de belangstelling. Bovendien kwam Holst daar voor den dag met uitvoerige onderzoekingen over de pathologisch-anatomische veranderingen in de extra-thyreoïdale organen bij deze ziekte. Sindsdien zijn meerdere andere belangrijke publicaties verschenen, onder andere werd ook van Amerikaansche zijde, door Beaver en Depemberton, een uitvoerig onderzoek ingesteld naar de leverafwijkingen bij den morbus Basedowii.

Intusschen werd eveneens aan het ziekbed aandacht besteed aan de mogelijke toxische beschadiging der extra-thyreoïdale organen. We

denken hierbij aan het recente onderzoek van M e y l e r, die bij vele lijders aan de ziekte van Basedow leverfunctiestoornissen meende te kunnen constateeren. Onze eigen onderzoekingen zijn mede naar aanleiding van zijn bevindingen ingesteld.

Voor een heter begrip van de pathologisch-anatomische afwijkingen bij den morhus Basedowii achtte H o l s t het gewenscht, om uitgebreider materiaal te bestudeeren. Dit proefschrift is een poging om aan dezen oproep gevolg te geven: in het bijzonder hebben wij aan de pathologische veranderingen in de lever onze aandacht willen besteden.

We zullen trachten de volgende vragen te beantwoorden: hestaan er veranderingen in de lever bij lijders aan de ziekte van Basedow? Zoo ja, zijn deze veranderingen karakteristiek? En ten slotte: is het mogelijk een genetische verklaring daarvan te geven?

Hiermee is tevens de indeeling van ons onderzoek bepaald. Na een uitvoerig overzicht over de litteratuur geven we een beschrijving van het ons ten dienste staande materiaal, vervolgens trachten we het essentieele ervan vast te leggen en ten slotte zoeken we naar een samenvattende beschouwing over de ontstaanswijze der gevonden afwijkingen.

HOOFDSTUK I.

LITTERATUUROVERZICHT.

Ofschoon eerst sinds de laatste jaren bijzondere aandacht aan afwijkingen in de lever wordt besteed, welke door een vergiftigende werking van de schildklier uit veroorzaakt zouden zijn, vinden we toch reeds in de vorige eeuw leveraandoeningen bij den morbus Basedowii vermeld. In 1874 zag *Habershon* bij een geval van ernstige ziekte van Basedow een algemeene geelzucht optreden. Eenige jaren later vermeldden ook *Sutcliffe* (1898) en *Dieulafoy* (1901) deze combinatie. Deze schrijvers merkten op, dat men in geval van icterus bij den Basedow-lijder de prognose zeer ongunstig moet stellen.

In lateren tijd werd, naast den zeldzaam voorkomenden icterus, vooral gewezen op een veelvuldig optredende urobilinurie bij Basedow-patiënten (*Youmans en Warfield*, 1926), welke volgens *Holst* (1933) na genezing der thyreotoxicose weer kon verdwijnen. Hij zag zelfs patiënten met langdurigen icterus na strumectomie herstellen.

Behalve deze functioneele stoornissen werden ook verschillende pathologisch-anatomische afwijkingen van de lever waargenomen. Deze varicerden tusschen lichtere aandoeningen — in den vorm van parenchymateuze of vette degeneratie — en ernstiger afwijkingen, zooals acute gele leveratrophie (*Raah en Terplan*, 1923). Ook waren „cirrhoses” bij den m. Basedowii niet onbekend (*Askanaazy*, 1898).

De oorzaak dezer leververanderingen zocht men aanvankelijk in een cardiale stuwung (*Askanaazy*: nootmuskaatlever), maar later zowel in stuwung als in een of andere toxische werking (*Landa u*, 1913: toxische levercirrhose). In den laatsten tijd wordt door sommigen stuwung zelfs geheel uitgeschakeld en alleen de invloed van een vergift als oorzaak van de afwijkingen in de lever aanvaard (*Rössle*, 1934).

In het hier volgende overzicht van de litteratuur zullen eerst de pathologisch-anatomische afwijkingen besproken worden, welke men bij patiënten, die aan de ziekte van Basedow overleden waren, gevonden heeft. Vervolgens zullen wij een overzicht geven van de functionele leverstoornissen, welke men aan het ziekte heeft waargenomen en tenslotte vermelden, wat tot dusver het proefondervindelijk onderzoek bij dieren heeft opgeleverd.

Pathologisch-anatomische afwijkingen van de lever bij thyreotoxicose.

De eerste mededeelingen omtrent pathologisch-anatomische afwijkingen van de lever bij den Basedow-lijder hebben wij in de artikelen van Eger (1880), Halc Whitc (1884), Buschan (1894), Farnccr (1896) gevonden. Deze schrijvers zagen cirrhotische veranderingen in de lever bij de ziekte van Basedow, welke veelal gepaard gingen met vette degeneratie. Vooral Eger en Buschan wezen op een ernstige vervetting. Ook na hen vroegen verschillende onderzoekers zooals Askanaazy (1898), Bodensteiner (1901), Kocher (1902), Schraube (1908) c.a., voor deze vetinfiltratie de aandacht.

Meer bekendheid verkreeg het onderzoek van Askanaazy, waarin deze een viertal kleine atrophische levers beschreef, welke een duidelijke cyanotische induratie toonden, ja, zelfs het beeld eener „cirrhose cardiaque” benaderden. Uit zijn beschrijving krijgt men den indruk, dat cardiale stuwung de afwijkingen verklaarde, hoewel toch in één geval het beeld der cirrhose weinig aan dat van chronische stuwung beantwoordde.

Ofschoon reeds terloops was gewezen op de kleinheid der levers, was het vooral Nussccr (1906), die meer aandacht wijdde aan de *atrophie* van de lever bij den morbus Basedowii.

Dinkler (1900) toonde ons het veelvuldig voorkomen van lymphocyttaire infiltraties in de kapsel van Glisson, terwijl Gehc (1910) behalve een thymus persistens vaak een atrophische lever bij de ziekte van Basedow waarnam.

In 1911 rapporteerde Landau over het voorkomen van levercirrhoses bij de ziekte van Basedow. In tegenstelling met de vorige schrijvers, welke de leverafwijkingen aan stuwung toeschreven of de aetiologie huiten beschouwing lieten, was volgens Landau een toxische oorzaak voor het ontstaan dezer „cirrhose” zeker.

Bij de hestudeering der pathologisch-anatomische afwijkingen hij „exophthalmic goiter” vonden *Marine* en *Lenhart* vele cirrhotische levers. Uit hun levendige beschrijving zij het volgende vermeld: „In a significant number of the longstanding cases coming to autopsy, cirrhosis of the liver has been observed. In the gross such livers are reduced in volume, sometimes smooth, sometimes slightly granular and again distinctly hohnailed. The extent of the connective tissue increase varies from a slight thickening of the portal spaces to well-marked fibrous bands. The liver-cells usually exhibit some degree of fatty metamorphosis.”

Ook *Sattler* (1909) zag een atrophische levercirrhose bij morbus Basedowii. Een stuwingsoorzaak onthrak hierbij, evenals in lichtere gevallen der ziekte van Basedow, waarbij zich geelzucht openbaarde.

De aetiologie buiten beschouwing latende, beschreef *Von Pettavel* (1912) een viertal gevallen, waarin de levers klein en korrelig of fijnhobbelig van oppervlak waren. De levercellen bevatten weinig of geen glycogeen, waren meerendeels atrophisch en met vet beladen en bezaten slecht kleurbare kernen. Het bindweefsel der kapsels van Glisson kon vermeerderd zijn en zich tusschen de levereilandjes verspreiden. Soms vloeiden de kapsels van Glisson samen en ontstonden pseudo-acini, evenals bij de cirrhose van *Laënnec*. Nieuwvorming van galgangen zag *Von Pettavel* echter niet. Twee jaar later werd door hem nog een dergelijk geval beschreven. De lymphocyttaire infiltraties zouden hun verklaring vinden in den bij den morbus Basedowii vaak voorkomenden status thymico-lymphaticus. *Matti* (1912) vond in de levers van Basedow-gevallen veelal een ernstige cyanose en vette degeneratie.

Rautmann (1915) wees er vooral op, dat men bij de ziekte van Basedow te veel in de schildklier en te weinig in de overige organen zoekt. Hij zag naast hypertrophisch-hyperplastische afwijkingen in de lever ook atrophisch-hypoplastische, degeneratieve veranderingen. Berustten de afwijkingen (hyperaemie, induratie, knobbelige hyperplasie van het parenchym, lymphocyttaire infiltratie der kapsels van Glisson) enerzijds op stuwings of op een tevens aanwezige complicatie (levercirrhose!), anderzijds zouden deze echter ook van toxischen oorsprong zijn (o.a. sterke vetinfiltratie).

Een algeheele ontkenning van eenige toxische beïnvloeding van de lever door de ziekte van Basedow werd door *Chvostek* (1917)

voorgestaan. Zelfs een optredende icterus, die niet door stuwung verklaard kon worden, zon zijn ontstaan vinden in een intercurrente infectie en niet in een specifiek toxische inwerking op de lever. In tegenstelling met hem legde Mac Carrison (1917) juist grooten nadruk op de hetcekenis eener toxische heïnvloeding van de lever hij den morhus Basedowii.

Toen dan ook cenige jaren later Kerr en Rusk (1922) hij een geval van hyperthyreoidie met icterus een heeld, gelijkend op dat van de acute gele leveratrophie, vaststelden, meenden zij te mogen spreken van „thyrcotoxic degeneration”. Zij spraken de hoop uit, dat een later onderzoek hun uitdrukking rechtvaardigen mocht. Het leverheeld dat zij beschreven, was vrij hont en onregelmatig. Infiltraties met lymphocyten en plasmacellen kwamen veelvuldig, doch zeer willekenrig verspreid voor. Behalve resten van levercellen, lymphocyten, polymorphkernige cellen en eosinophile cellen werden in sommige ghieden ernstige hloedingen waargenomen.

Een eveneens toxisch-degeneratieve leverafwijking werd korten tijd hierna gezien door Raah en Terplan (1923) hij een 29-jarige Basedow-patiënte. In het parenchym vonden zij, naast necrotische plekken veel fettige degeneratie. Ook hevatten verschillende levercellen veel galpigment en kleurden de kernen zich slecht of vielen zij in chromatineklompjes niteen of waren zij hlazig vergroot. In necrotisch weefsel bevonden zich haardjes van kleine ronde cellen en leucoeyten. In verschillende ghieden lagen de levercellen geheel los van elkaar. De espaces-portes waren verhreed. In het interstitium vonden de onderzoekers infiltraties van kleine ronde cellen en fibroblasten. Behalve door de necrose werden zij vooral getroffen door de sterke vervetting. Volgens hen zon deze waarschijnlijk aan de necrose voorafgaan, ja, deze tevens inleiden. Een gelijktijdig aanwezige lipoidnephrose pleitte zeker voor de diagnose: subacute leveratrophie. Terloops herichtte Goodpasture (1921), in een beschrijving van necrotische haarden in de hartspier hij hyperthyreoidie, over een geval van „definite cirrhosis” van de lever.

Evenals Marine en Lenhart, Rautmann e.a. werd ook Wegelin (1926) getroffen door de veelvuldige leververvettingen bij de ziekte van Basedow. En hoewel stuwingsinvloeden niet uit te schakelen waren, zonden deze vervettingen toch volgens hem van toxischen aard zijn. De levercellen gingen langzaam te gronde en he-

vatten weinig of geen glycogeen. Voorbereid door deze verschijnselen ontwikkelde zich dan eventueel een cirrhose.

Meer en meer werd nu de belangstelling voor de lever bij de ziekte van Basedow levendig. Zoowel in het dierexperiment (Abelin c.s.) als aan het ziekbed (Youmans en Warfield) onderzocht men den invloed eener thyreotoxicose op dit zoo belangrijke orgaan. Naast constant glycogeengebrek, vette degeneratie en bindweefselvermeerdering stelde men een beschadiging der leverfunctie vast (urobilinuric, galaktosuric, etc.).

Na 1930 verschenen tal van publicaties omtrent de pathologisch-anatomische afwijkingen in de lever bij morbus Basedowii: Barker (1930), Weller (1930), Kerr (1930), Warthin (1930), Assmann (1931), Lewis (1933), Rössle (1933), Habàn (1933), Holst (1933), Wegelin (1933), Hammer (1934), Moon (1934), Brugsch (1935), Manzini (1936), Heinemann (1937), Wegelin (1937) en Retzlaff (1937).

Lewellys F. Barker (1930) aanvaardde de meening, dat naast hart, zenuwstelsel en genitale organen, ook de lever ernstig beschadigd werd door de vergiftiging bij thyreotoxicose. In een uitvoerig onderzocht geval zag hij tal van necrosehaarden van levercellen optreden in een kleine atrophische lever.

Een geheel nieuw geluid vernamen wij in de onderzoekingen van Weller (1931). Deze toch verwaarloosde afwijkingen als eenvoudige of pigment-atrophie en acute degeneratieve veranderingen (vette degeneratieve infiltratie en troebele zwelling), daar deze acute veranderingen alleen reeds door de operatie en de anaesthesie zouden kunnen ontstaan. Van veel grooter belang achtte hij een interlobulaire chronische parenchymatense hepatitis, welke zich zou kenmerken door lymphocyttaire infiltratie, z.g. „galgangwoekering” en toeneming van het bindweefsel der kapsels van Glisson. Deze afwijkingen konden dermate kenmerkend zijn, dat zeker van een atrophische „cirrhose” mocht gesproken worden. Het beeld verschilde echter van een gewone atrophische levercirrhose, doordat het veel onregelmatiger was. In 44 onderzochte gevallen, waarbij syphilis, cholelithiasis, enzovoorts uitgesloten waren, werd slechts 6 maal géén hepatitis gevonden.

In een tweede publicatie bevestigde Kerr (1930), dat sinds de vroegere mededeeling van Rusk en hemzelf (1922) verscheidene andere gevallen in hun kliniek waren waargenomen en dat zoowel

clinisch als pathologisch-anatomisch veranderingen werden gevonden, gelijk aan die in het eerste door hen beschreven geval. Bovendien zon in onbehandelde langdurige gevallen een ernstige fibrosis van de lever optreden, welke het eindstadium zon voorstellen van de door hemzelf en Rusk waargenomen veranderingen bij andere gevallen.

Warthin (1931) zag dezelfde afwijkingen als Weller. Hier-tegenover deelde Lewis (1931) mede, dat geen belangrijke veranderingen in de lever bij hyperthyreoidie zonden voorkomen, ofschoon in één van de twaalf gevallen de lever een uitzondering vormde. Zij was zeer klein en woog 960 gram, terwijl het pathologisch-anatomische beeld zeer veel aan een cirrhose op toxische of alcoholische basis denken deed.

Assmann (1931) beschonwde als ernstigste thyreotoxische lever-heschadiging de acute gele leveratrophie. Daarnaast zag hij vaak een toxische nierbeschadiging en vettige degeneratie van hartspeer en skeletmusculatuur. In een dissertatie over het verband tusschen levercirrhose en m. Basedowii wijdde E. Zimmermann (1932) haar aandacht aan een drietal min of meer hindweefselrijke levers, ontstaan onder den invloed eener thyreotoxicose. De hindweefselvermeerdering, welke hoofdzakelijk uitging van het periportale weefsel, nam niet, zooals hij de cirrhose van Laënnec, annulaire vormen aan, doch doordrong het parenchym in min of meer korte of lange handen. Het matig geïnfilteerde hindweefsel omvatte, naast enkele levercelrestes, levercelhaken en ook wel kleine groepen van levercellen, vele nieuwgevormde galgangen. Tusschen verwijde bloedcapillairen werden atrophische, gedissocierde levercellen gevonden. Typische centrale verwijdingen der haarvaten en zoogenaamde stuwingsstraten ontbraken echter. De levercellen bevatten veel vet; zij hypertrophieerden zelden. Met de kleuring volgens Mallory werd weliswaar een verhrccding der radiaire vezels gevonden, doch de toeneming, zooals die door Hershimer hij stuwingscirrhose is beschreven, ontbrak. Ook de hoofdzakelijk peri-portale hindweefseltoeneming pleitte tegen een stuwingsoorzaak en schrijfster meende dan ook alleen een zuiver toxische aetiologie te mogen aanvaarden.

Korten tijd na de mededeelingen van Zimmermann verscheen een uitvoerige publicatie van de hand van Rössle (1933) in Virchow's Archiv. Hierin heschreef hij niet alleen de pathologisch-anatomische veranderingen van de lever hij m. Basedowii, maar trachtte hij

ook een bevredigende histogenetische verklaring omtrent de ontstaanswijze der afwijkingen te geven. Hij onderzocht daartoe een 30-tal gevallen. Over het algemeen waren daarbij de levers klein en taai, terwijl de oppervlakte aan de randen iets gerimpeld was. Voornamelijk subcapsulair werden streepvormige gebieden gevonden, welke bijna louter uit bindweefsel bestonden. Het gemiddelde gewicht bedroeg 1230 gram bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 50 kg. Macroscopisch zag Rössle veelvuldig een hyperaemie, welke niet ontstaan zou zijn door stuwings, doch tengevolge van een beschadiging der capillairen. Deze hyperaemie, welke of centraal, of intermediair werd aangetroffen, was gekenmerkt door onregelmatige donkere vlekken en zou berusten op verlamming (paralysis) van den wand der capillairen. Naast deze vaatverwijding beschreef Rössle ook een vernauwing (spasmus) der capillairen, waarbij deze bloedleeg, of uitsluitend met plasma gevuld waren.

Als een verder gevolg der veranderingen van de vaatwanden zou pericapillair oedeem optreden en zouden zelfs witte of roode bloedlichaampjes in de pericapillaire ruimte van Disse doordringen. Behalve door verhoogde permeabiliteit zou zich deze „capillaritis” tevens door degeneratie en loslating der endotheelcellen uiten.

Bovendien — misschien als een gevolg dezer capillaire beschadiging — toonden de epitheelcellen der lever min of meer duidelijke degeneratieve veranderingen, in den vorm van vaculaire ontaarding, terwijl zij tevens ernstig gedissocieerd konden zijn en de contour der cellen eenigszins aangevreten of kantig werd. Op grond van de parenchymateuse veranderingen, gecombineerd met de capillaire verschijnselen, sprak Rössle nu van „sereuse hepatitis”.

In de ernstigste gevallen zou coagulatie-necrose der levercellen optreden en een soortgelijk beeld als dat van de acute gele leveratrophie ontstaan, terwijl men bij een langzamer beloop, vooral in de centra, het beeld eener bruine atrophie zou aantreffen.

In geen der onderzochte levers vond Rössle glycogeen, terwijl bovendien de levercellen ook arm aan vet waren. Vettige ontaarding zag hij dan ook zelden en dan nog meestal slechts in de omgeving van zônes van acute necrose der levercellen.

Als gevolg van atrophie en dissociatie der levercellen en van capillaritis zou een sclerose optreden. Onder scleroseering verstaat Rössle vezelvorming zonder zichtbare deelneming van fibroblasten

of granulatiweeßel. Deze sclerose zon aanvagen met het ontspruiten van vezeltjes in het pericapillaire oedeem in de ruimte van Disse. Voorwaarde hiertoe zou langdurende capillairdoorstroming van louter plasma zijn, met weinig of geen crythrocyten in de lumina. Deze processen in de „capillair adventitia” waren te vergelijken met de pericellulaire vormen van levercirrhose. Naast de pericapillaire nieuwvorming van fibrillen werden vooral in de periveneuze gebieden van levercelnecrose, tengevolge van nieuwe druk- en trekspanningen, vernieuwing en verhrccding van het tralievezelsysteem waargenomen.

Op deze wijze ontstond dus een nieuwe hindsubstantie, doch geen nieuw hindweeßel, in zooverre men hieronder een samenvoegsel van cellen en vezels verstaat. Bereikte het proces der epitheelvernietiging de kapsels van Glisson, of ontstond door andere oorzaken een ontsteking, dan ontwikkelde zich het heeld cener cirrhose met duidelijk littekenweeßel.

De wisselende infiltraatjes der kapsels van Glisson meende R ö s s l e door een algemeenen status lymphaticus hij den morbus Basedowii te kunnen verklaren, hoewel een ontsteking daaraan niet vreemd zou wezen, aangezien de lymphehanen een verhinding vormden tusschen capillairen en periportaal hindweeßel.

De meest kenmerkende sclerose zou voorkomen in de gebieden onder de kapsel van de lever, zoodat R ö s s l e als typische chronische lever hij de ziekte van Basedow een klein, taai orgaan heschreef met sulcapsulaire atrophie en sclerose en met gerimpelde kapsel. R ö s s l e veronderstelde hij de ziekte van Basedow de aanwezigheid van een circuleerend schildkliervergif, dat een typisch levergif zou zijn. Doortreding van bloedplasma door den capillairwand zon den grondslag vormen van het giftransport naar de levercel, terwijl de vezelvorming tot stand zou komen hnten medewerking der endotheel- en bindweefselcellen. D o l j a n s k i en R o u l e t, leerlingen van R ö s s l e, hadden namelijk aangetoond, dat nieuwvorming van vezels niet uitsluitend aan cellulaire invloeden gebonden was. Onder bepaalde chemische en mechanische omstandigheden zon in exsudaten, welke zich in natuurlijke weefselspleten bevinden, vrije fibrillenvorming mogelijk zijn.

In zijn boek over de sereuze ontsteking heschreef E p p i n g e r dezelfde leverafwijkingen hij de ziekte van Basedow als de door R ö s s l e heschrevene.

Een eveneens uitvoerig anatomisch en histologisch onderzoek

werd verricht door de Amerikanen Donald C. Beaver and John de J. Pemberton (1933). Onder hun materiaal van 107 gevallen zagen zij vele acute degeneratieve leverlacsies, welke varieerden van troebele zwelling en vettige degeneratie tot necrose toe. Aan deze afwijkingen kenden zij echter geen andere waarde toe dan indertijd Weller had gedaan, ofschoon de veranderingen zóó veelvuldig voorkwamen, dat eenige hettekenis toch niet te ontkennen viel. In 87,8 % der gevallen trad overwegend centrale vettige degeneratie op en in 50,4 % werd centrale necrose gevonden, terwijl in 6,5 % focale necrose kon worden aangetoond. 13 gevallen gingen tevens gepaard met uitgebreide stase van bloed. Behalve troebele zwelling of korrelige ontaarding met verschillende degeneratieve veranderingen der kernen, welke soms zelfs geheel verdwenen, kon tenslotte versterf optreden en werd het beeld eener acute, gele leveratrophie benaderd, zij het in eenigszins gematigden vorm. De acute degeneratieve afwijkingen werden vooral gevonden bij de kortdurende, ernstige gevallen van m. Basedowii.

De meest voorkomende en naar hun oordeel de belangrijkste afwijking was een chronische atrophie. Het gemiddelde levergewicht bedroeg 1316 gram. Deze atrophie werd in 68 levers aangetroffen en omvatte veelal de centrale levercellen, doch verliep ook vaak in handvormige gebieden tusschen de takken der venae portae en de venae centrales of tusschen twee portale vaten of ook soms geheel willekenrig. Na langdurige atrophie vormde zich bindweefsel en ontstond het beeld eener chronische cirrhose. Deze onderscheidde zich van een atrophische levercirrhose door haar onregelmatig karakter. De bindweefselvermeerdering varieerde niet alleen in hoeveelheid en in plaats, doch ook in verdeeling. In éénzelfde lever werden in verschillende gebieden zeer ongelijke hoeveelheden bindweefsel aangetroffen, hier meer tusschen, daar meer binnen de levereilandjes. Nu eens zagen de schrijvers bindweefseltoeneming als periveneuze fibrose om de venae centrales, dan weer als strooken uitgaande van de portale takken. Eenerzijds vormde zich een bindweefselverbinding tusschen portale vaten en venae centrales, anderzijds vereenigden zich twee naburige driehoekjes van Kiernan tot een bindweefselstraat. In de bindweefselbanden bevonden zich naast geïsoleerde, atrophische levercellen of levercelhaken groepjes van cellen of restes van levereilandjes. Bovendien voltooiden uitgebreide lymphocyttaire infiltraties en veelvuldige

woekeringen van galgangen het beeld van een cirrhose. Soms zagen de schrijvers zelfs regeneratie van leverparenchym in den vorm van nodulaire formaties (adenomen). Zij kwamen tot de eindconclusie, dat niet stuwings, doch een toxisch agens de chronische laesies zou bepalen. Vooral bij langdurige gevallen van m. Basedowii, met hoog basaal-metabolisme, zouden cirrhotische veranderingen ontstaan.

In zijn publicatie over 26 door hem onderzochte levers bij de ziekte van Basedow attendeerde H a b à n (1933) op drie groepen van afwijkingen. Naast de eene groep, welke hoofdzakelijk vette degeneratie en -infiltratie der levercellen toonde (6 gevallen), zag hij een kleine groep met necrose der centrale levercellen (2 gevallen) en een groote groep met min of meer bindweefselvermeerdering (10 gevallen). In deze laatste groep deden zich ook wel acuut degeneratieve veranderingen voor, doch de bindweefseltoeneming beheerschte hier het beeld. H a b à n sprak zelfs van hepar Basedowianum of cirrhosis Basedowiana. De levers waren klein (900—1100 gram) en taai, het oppervlak was iets gerimpeld. De bindweefselvermeerdering ontstond vooral onder de kapsel en drong van hieruit, interlobulair of intralobulair, naar de diepere levergedeelten. Het bindweefsel omvatte afzonderlijke atrophische levercellen of groepen van levercellen. Behalve diffuse of meer circumschripte infiltratie van kleine ronde cellen, werden bovendien enkele plasmacellen en leucocyten aangetroffen. Het bindweefsel was rijk aan bloedvaten, doch bevatte weinig z.g. galgangwoekeringen.

Met de Mallory-kleuring kon H a b à n duidelijk nieuwgevormde vezels tusschen de levercellen aantoonen. In tegenstelling met stuwingslevers zag hij in de bindweefselrijke Basedow-levers veel meer toeneming van bindweefsel en veel minder centrale atrophie. Ook zon volgens hem het chronisch ontstekingskarakter tegen een stuwingsinduratie pleiten. Samenvattend kwam hij tot de opvatting, dat stuwings weliswaar een rol zou kunnen spelen, doch dat de veranderingen in de eerste plaats door een directe toxine-werking verklaard moesten worden.

Later heeft H a b à n (1935) nog meegedeeld, dat hij op grond van een experimenteel onderzoek tot een inzicht was gekomen, dat volkomen overeenstemde met dat van R ö s s l e, en dat met name de door dezen vermelde capillaire verschijnselen ook door hem waren waargenomen.

Op het internationale kropcongres, gehouden te Bern in 1933, rapporteerde H o l s t, in een referaat over de pathologische anatomie van den m. Basedowii, dat bij 19 lijders, gestorven aan deze ziekte, 14 maal leveraandoeningen waren gevonden. Negen levers toonden min of meer parenchymateuze of vette degeneratie en atrophie, terwijl een drietal levers het typische beeld van een cirrhose te zien gaven. Eén lever bleek duidelijk een atrophische nootmuskaatlever te zijn en in een paar andere levers was sterke stuwingssteekening aanwezig. Bij de cirrhose-lijders zou de thyreotoxicose wel ernstig, doch niet van langen duur zijn geweest.

Naast stuwung zou vooral toxine-inwerking de leverafwijkingen veroorzaken. H o l s t wees er op, hoe reeds v. P e t t a v e l en W e g e l i n hadden aangetoond, dat de lever bij thyreotoxicose vrij van glycogeen was. Door gebrek aan glycogeen zou leverinsufficiëntie met toenemende urobilinuric (B a n g) veroorzaakt worden en langzamerhand ook ernstiger beschadiging van de lever optreden.

In de mededeelingen van dit zelfde kropcongres betoogde W e g e l i n evenals vroeger (1926), ook thans weer, dat hij een veelvuldige leververvetting bij m. Basedowii had opgemerkt. Deze vervetting was gedeeltelijk gecombineerd met een terminale bloedstuwung. Bij 7 van 13 onderzochte gevallen bestond een lichte of matige cirrhose. In één geval, waarbij icterus als complicatie was opgetreden, werd een acute leverdystrophie, met necrose der acini, gevonden. Geen der 13 levers bevatte glycogeen. De leververvetting bij m. Basedowii zou volgens dezen onderzoeker een uiting zijn van toxische inwerking op de levercellen.

In een later artikel over „lésion hépatique dans les hypertbyréoses" (1937) bevestigde W e g e l i n zijn vroegere bevindingen, doch be streed hij R ö s s l e in zijn opvattingen omtrent sereuse hepatitis en sclerose. Hij ontkende het bestaan van „specifieke hyperaemie der capillairen", doch nam aan, dat zoowel deze hyperaemie als het pericapillaire oedeem op een terminale stuwung zou berusten. Deze kan eveneens een dissociatie der levercellen en vette ontaarding veroorzaken, of zelfs een „centro-lobulaire necrose". De subcapsulaire sclerose, volgens R ö s s l e een der meest typische afwijkingen van de lever bij m. Basedowii, zou volgens W e g e l i n een kenmerkend verschijnsel eener „cirrhose cardiaque" zijn. De vorming van bindweefsel zou hoofdzakelijk plaats vinden vanuit de ruimten van Kiernan en niet

in de omgeving der atrophische levercellen. De verkleining van de lever moet toegeschreven worden aan cellulaire atrophie. Eenerzijds zon een deel der afwijkingen op een toxische beïnvloeding door de hyperthyreose berusten, anderzijds zou echter een stuwings- en compliecerende infecties eveneens haar invloed doen gelden.

In een proefschrift omtrent de beteekenis van de levercirrhose in ons land heeft H a m m e r (1934) als mogelijke aetiologische factoren, behalve den invloed van alcohol, syphilis en malaria, ook die van de ziekte van Basedow besproken. Zoowel bij m. Basedowii als bij myxo-oedeem zou immers levercirrhose waargenomen zijn. Reeds in 1922 was deze combinatie door V a n R i j s s e l opgemerkt. Volgens H a m m e r toonde de kropkaart van Nederland eenige overeenstemming met die der geographische verbreiding van levercirrhose, hetgeen door V a n M o o n reeds in Amerika was opgemerkt.

De Italiaan M a n z i n i (1936) bestudeerde een zeven-tal levers bij m. Basedowii en zag in meer acute gevallen hepatolyse optreden, terwijl bij chronische gevallen de lever klein, rimpelig, hard en donker bruinrood van kleur was, met bindweefseltoeneming in de subcapsulaire gebieden en aan de randen van het orgaan. Evenals H a b à n, sprak ook hij van een hepar Basedowianum. Ontstekingsachtige fenomenen, veranderingen der capillairwanden en regeneratie van het parenchym zouden echter volgens M a n z i n i ontbreken. De reparatie der hepato-lytische haarden zou geschieden door een bindweefselmetaplasie van het reticulair stroma en van de cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

Onder degenen, die een afwijzende kritiek uitoefenden op het begrip sereuse hepatitis van R ö s s l e mogen we, naast K e s c h n e r en K l e m p e r e r (1936), zeker niet verzuimen den naam van K ä t h e H e i n e m a n n (1937) te noemen. Zij ontkende niet alleen, dat er een specifieke sereuse hepatitis bij m. Basedowii zou voorkomen, maar meende bovendien, dat sereuse hepatitis een zeldzame aandoening was. Ook de „acellulaire sclerose” werd door haar niet aanvaard.

Eenerzijds zon tengevolge van agonale of postmortale invloeden het beeld eener sereuse hepatitis denkbeeldig zijn. De „Kapillarschlauch” zou, volgens haar, hetzij agonaal, hetzij post mortem collaberen en daardoor een schijnbare ruimte van Disse doen ontstaan, terwijl deze in werkelijkheid, d.w.z. in het zilverpreparaat, geheel ontbrak. Ook

zonden de stereellen van Kupffer postmortaal los geraken, terwijl eveneens bloedverdeling, autolytische processen aan cellen en celverhanden, dissociaties en kleincellige infiltraties aan agonale en postmortale invloeden te wijten zouden zijn.

Anderzijds zou echter een werkelijke ruimte van Disse, met celligen of citwithoudenden inhoud, meestal het gevolg van stuwings zijn. Het langer hestaan van het transsudaat in de pericapillaire ruimte zou tot induratie leiden en zoo de sclerose van Rössle kunnen verklaren. Behalve chronische stuwings zou ook galstuwings het optreden van pericapillair oedeem bevorderen. Doch ook hij septische processen zag Heinemann, als gevolg van permeabiliteitsveranderingen, vochtvorming in de pericapillaire ruimten en de m. Basedowii mocht zeker niet als een specifieke oorzaak voor het ontstaan eener sercuse ontsteking van de lever beschouwd worden. (Dit is echter door Rössle ook nooit beweerdd.)

De schrijvers Keschner en Klempereer verkondigden dezelfde gedachte als Heinemann. Volgens hen zou leveroedeem zoowel tengevolge van stuwings als van allerlei infecties kunnen ontstaan, maar niet door een specifiek agens in den zin van Rössle. Een verhand tusschen levercirrhose en leveroedeem werd afgewezen.

In een recent artikel hevestigde Aschoff (1938) nog eens de meening van Heinemann. Retzlaff (1937) daarentegen wees weer op ernstige beschadigingen van het leverparenchym bij de ziekte van Basedow.

Functiestoornissen van de lever bij thyreotoxicose.

Stoornissen in de koolhydraatstofwisseling bij de ziekte van Basedow waren reeds aan Strauss (1897) bekend in den vorm eener thyreo-gene glycosurie. Eenige jaren later (1901) herichtte deze zelfde onderzoeker over alimentaire laevulosurie, terwijl hij in 1913 ook alimentaire galaktosurie bij den Basedow-lijder beschreef. Deze afwijkingen zouden uiting zijn van functiestoornissen van de lever. Strauss wees er op, dat toch vooral meer aandacht aan de lever moest worden geschonken. Ook Bauer (1912) en Hirose (1912) beschreven alimentaire galaktosurie bij thyreotoxische patiënten.

Doch eerst in latere jaren verscheen een publicatie van Youmans en Warfield (1926), waarin deze onderzoekers mededeelden in de

helft hunner gevallen een gestoorde leverfunctie te hebben waargenomen. Hun onderzoekingen hadden zij verricht volgens de methode van *Rosenthal* en met galaktose- en laevulosebelasting.

Kugelmann (1931) bemerkte bij Basedow-lijdens na laevulose-toediening een duidelijke hyperglycaemie, welke verre uitging boven de suikerwaarden bij normalen of diabetici. Ook *Schmidt* (1931) vermoedde een gestoorde leverfunctie bij thyreotoxicosen. In 83 % der gevallen werd, na toediening van 40 gr. galaktose, steeds 2 gram of meer in de urine teruggevonden. Na strumectomie verdween de galaktosurie. In tegenstelling met *Youmans* en *Warfield* zag *Schmidt* alleen een positief resultaat van de proef van *Rosenthal*, indien tevens cardiale compensatiestoornissen aanwezig waren.

Heilmeyer (1931) daarentegen kende weinig waarde toe aan de proeven van *Strauss*, *Bauer*, *Kugelmann* e.a. Een stoornis in de koolhydraatstofwisseling bij morbus Basedowii behoefde niet zonder meer op een leverfunctiestoornis te berusten. Ook *Youmans* en *Warfield* hadden hier reeds op gewezen. Toch aanvaardden deze onderzoekers, evenals *Heilmeyer*, in vele gevallen een toxische leverbeschadiging. Deze uitte zich, volgens *Heilmeyer*, in een vermeerderde afbraak van haemoglobine. De stijging van het urobiline-quotiënt zou in de helft der gevallen een functiestoornis van de lever aantonen. De kleur van de urine bij den Basedow-patiënt zou een goede indicator zijn, zoowel voor de alteraties van de lever, als voor de afwijkingen in de circulatie en in de haemoglobine-stofwisseling. Volgens *Von Bergmann* zouden ook andere belastingsproeven van de lever, zooals de bilirubineproef, bij de ziekte van Basedow lagere waarden geven.

Holst (1933) wees op een veelvuldig optredende urobilinurie bij lijders aan morbus Basedowii. De urobilinurie verdween tegelijkertijd met de genezing der thyreotoxicose, na strumectomie. Zelfs een langdurige icterus kon na de operatie verdwijnen.

Interessant waren de mededelingen van *Schneider* (1933) betreffende een daling van het natriumgehalte in het bloedserum van den Basedow-patiënt. Terwijl het normale natriumgehalte gemiddeld 281 m.gr. % bedroeg, kon het bij hyperthyreosen dalen tot 53 m.gr. %. Deze verlaagde natriumspiegel zou het gevolg zijn eener thyreogene leverbeschadiging. *Schneider* beschouwde de strumectomie als een ongevaarlijke operatie, mits de natriumwaarden in het serum niet be-

neden 100 m.gr. % gedaald waren, omdat dan de beschadiging van de lever nog geen groote uitbreiding had verkregen. Zelfs in die gevallen, waarin, ondanks de voorbehandeling met jodium, de grondstofwisseling niet daalde, zou operatief ingrijpen aanbevelenswaardig zijn, tenzij de lever reeds ernstig beschadigd was.

Evenals verschillende andere onderzoekers, zag ook Schrumpf (1936) bij Basedow-patiënten een meer of minder sterke urobilinurie optreden. Doch volgens hem waren ook endogene leverfuncties gestoord. Na toediening van 40 gr. galaktose met 50 gr. gelatine in 200 cc water werd, naast een duidelijke galaktosurie, een verhoogde concentratie der afgescheiden amino-zuren gevonden, mits de thyreotoxicose een geruimen tijd had bestaan. In ernstige acute gevallen was geen duidelijke galaktosurie waarneembaar, terwijl ook, na strumectomie, de galaktose-assimilatie weer normaal bleek te zijn. Althausen en Weyer (1937) echter vonden de galaktose-assimilatie bij alle onderzochte gevallen gestoord.

In een recent onderzoek vond Meyler (1937), bij 30 patiënten met ernstige verschijnselen van thyreotoxicose, een verhoogde urobiline-afscheiding. Slechts in drie gevallen bleek de uitslag van de galaktoseproef van Fiessinger, welke bij alle overige gevallen positief was, negatief te zijn. Hij verkreeg soms uitkomsten, zooals die wel bij acute hepatitis gezien worden. Na strumectomie was de gestoorde leverfunctie weer volkomen verdwenen.

Icterus bij thyreotoxicose.

In een geval van ernstige „exophthalmic goiter” zag Habershon (1874) een week voor den dood een algemeene icterus optreden. Na sectie bleek de lever sterk atrophisch te zijn, doch geleet deze in niets op een nootmuskaatlever. Ook Egger (1880) observeerde in een geval van morbus Basedowii een compliceerende geelzucht en bij een buitengewoon snel verlopende aandoening van Grave werd door Suteiff (1898), vlak voor den dood, een lichte geelzucht waargenomen.

Verdere casuïstische gevallen werden medegedeeld door Bodensteiner (1901), Gaill (1883) en Chevalier, terwijl Dieulafoy (1901) ons in zijn „Pathologie interne” mededeelde, hoe somtijds icterus bij gevallen van morbus Basedowii kon voorkomen. Eder (1906) vermeldde vervolgens een drietal gevallen van exophthalmic

goiter, welke met icterus gepaard gingen. De geelzucht zou volgens hem waarschijnlijk herusten op een toxische inwerking op het darmkanaal en tevens een uiting zijn van een toxaemie, welke de ziekte van Basedow zou veroorzaken.

In zijn boek „Die Basedowsche Krankheit” beschouwde Sattler (1909) den icterus bij m. Basedowii, evenals Jacquod gedaan had, als een zeer ernstig prognostisch verschijnsel. Hij zou, volgens dezen schrijver, van toxischen aard zijn, maar de intoxicatie zou — in tegenstelling met Eder's zienswijze — niet via het darmkanaal plaats vinden. In de meeste gevallen werd de icterus eerst kort voor den dood merkbaar (Habershon, Eger, Sutcliff, Gaill, Chevalier, Bodensteiner, e.a.) en ging deze met ernstig braken en veelal met diarrhee gepaard. Zoowel Sattler, Eder als anderen hadden ook bij minder ernstige gevallen van m. Basedowii een compliceerenden icterus gezien, welke ook nog wel weer verdwijnen kon.

Evenals de meeste Fransche clinici beschouwde Chvostek (1917) den icterus als *signum pessimi ominis*. Deze werd volgens hem veroorzaakt door een ante mortem optredende hartinsufficiëntie of, indien hij zich lang voor den dood had geopenbaard, door een intercurrente infectie. Ook Mouriquand en Bouchut hielden den icterus voor het gevolg eener agonale hartzwakte. Volgens Boothby (1922) was icterus geen ongewoon verschijnsel in de laatste stadia van een langdurige ziekte van Grave. Deze zou op een ernstigen toestand wijzen. De geelzucht zou een integreerend bestanddeel vormen van het ziekte-syndroom en een direct resultaat zijn van de thyreogene intoxicatie. Ook Crotty (1922) zag nogal eens een geelkleuring van de sclerae bij ernstige thyreotoxische aandoeningen van het maagdarmkanaal. De prognose was steeds slecht. De icterus werd niet veroorzaakt door een afsluiting van de galwegen, doch zon van toxischen aard zijn.

Evenals de vorige schrijvers reeds gewezen hadden op de combinatie van icterus met gastro-intestinale stoornissen (braken, diarrhee) beschouwden ook Kerr en Rusk (1922) dit samengaan als veel voorkomend. Het braken zou volgens hen herusten op een leverinsufficiëntie. In een uitvoerig beschreven geval vermeldde Raab en Terplan (1923), hoe zich reeds een jaar voor den dood bij een 29-jarige Basedow-patiënte een icterus had geopenbaard, welke aan-

vankelijk geheel verdween, doch in de laatste vier weken weer teruggekomen was.

Meer en meer kwam in deze jaren de gedachte naar voren, dat de leverbeschadiging van thyreotoxischen aard zou zijn en werd niet alleen de hij den m. Basedowii veelvuldig voorkomende urobilinurie (Y o u m a n s en W a r f i e l d 1926, H e i l m e y e r 1931 en anderen) als zoodanig beschouwd, doch ook de, zij het veel minder vaak optredende geelzucht.

Terwijl K e r r en R u s k of R a a h en T e r p l a n den icterus voor een symptoom van een degeneratieve aandoening der lever hielden zag W e l l e r (1930) deze meer als gevolg van een interlobulaire parenchymateuse hepatitis.

In een uitvoerige studie wees A s s m a n n (1931) er op, dat geelzucht weliswaar als toevallige complicatie van den m. Basedowii (icterus catarrhalis, cholelithiasis, lues, enz.) zou kunnen voorkomen, of als gevolg van stuwung in de lever, maar dat zij in vele gevallen uitdrukking zou zijn van een toxischen invloed en gepaard ging met ernstige algemeene verschijnselen (psychische onrust, somnolentie) en ernstige nierbeschadiging (albuminurie, cylindrurie). In de hevigste gevallen zou de icterus onder het beeld eener acute gele leveratrophie kunnen verlopen. Bij verbetering der thyreotoxische symptomen zag A s s m a n n den icterus vaak verminderen, zoodat deze kennelijk met die verschijnselen moest samenhangen en bovendien de prognose niet steeds infaust mocht doen stellen.

Evenals A s s m a n n beschouwde ook S c h m i d t (1931) den icterus niet als een absoluut ongunstig verschijnsel. Hij zag enkele gevallen van ziekte van Basedow met icterus, die weer genazen. Interessant waren de mededeelingen van H o l s t (1933) op het Kropcongres te Bern omtrent het verdwijnen van geelzucht en urobilinurie na strumectomie.

In een groot aantal hunner gevallen (21,5 %) hadden B e a v e r en D e P e m b e r t o n (1933) icterus kunnen vaststellen, welke noch door obstructie der galwegen, noch door andere extra-hepatische factoren veroorzaakt zou zijn. Bij 7 van de 23 onderzochte patiënten had kort voor den dood een ernstige thyreotoxische crisis bestaan. De levers van al deze patiënten toonden bij de sectie acute degeneratieve afwijkingen (vettige degeneratie en centrale en focale necrose). Vooral belangrijk was de meer of minder intensieve ophooping van galpigment

in de levercellen der centrale zônes, welke waarschijnlijk niet of niet voldoende in staat zouden zijn galpigment af te scheiden. Slechts bij 5 gevallen zon, volgens schrijvers, een passieve congestie den icterus kunnen verklaren, doch in de overige gevallen zou deze verklaring niet hevredigend zijn. Hierbij zon de geelzucht als hegeleiding van twee verschillende typen van leverafwijkingen kunnen optreden: het eerste type, bij gevallen met kortdnrende, crustige hyperthyreoidie, gekenmerkt door atrophie en acute toxische degeneratieve veranderingen van de lever en het tweede bij gevallen met langdurige, hetrekkelijk minder ernstige hyperthyreoidie, welke echter met acute veranderingen eindigden, gekenmerkt door atrophie en min of meer cirrhotische toestanden.

Ook M a n z i n i (1936) had nogal eens icterus bij Basedow-lijdens gevonden, welke volgens hem van hepato-lytischen aard zou zijn. Tenslotte mogen we volstaan met de meening van W e g e l i n (1937) in den oorspronkelijken tekst weer te geven: „Le développement d'un ictere, qui n'est pas très rare, correspond bien à ces lésions du parenchyme hépatique.”

Proefondervindelijk onderzoek bij thyreotoxicose.

Aanvankelijk werd in het dierexperiment uitsluitend de invloed nagegaan van kunstmatig verwekte hyperthyreoidie op den toestand van het hart, terwijl de pathologisch-anatomische afwijkingen der andere organen, althans die van de lever, min of meer werden verwaarloosd. Doch reeds in 1913 kwam daarin verandering, toen een mededeeling verscheen, dat de lever van proefdieren, welke met schildklier werden gevoed, arm aan glycogeen werd. C r a m e r en K r a u s e (1913) hadden namelijk vastgesteld, dat alle glycogeen uit de lever kon verdwijnen, indien ratten of katten gedurende eenige dagen met kleine doses versche of gedroogde schildklier werden gevoed, ondanks het feit, dat het dieet veel koolhydraten bevatte. Ongeveer tegelijkertijd had P a r h o n (1913) aangetoond, dat het glycoengehalte in de lever bij konijntjes, na toediening van schildklier-substantie per os, tot op een zesde van de normale hoeveelheid kon dalen. Daarentegen was het spierglycogeen dan niet afgenomen.

Reeds in 1912 had V o n P e t t a v e l bij lijdens aan de ziekte van Basedow een afneming van glycogeen in de lever geconstateerd. Kort

daarna deelde *Farrant* (1913) mede, dat hij bij katten, Guineesche higgertjes en ratten, na voeding met schildklier, een ziektebeeld had verkregen, dat volkomen geleek op de ziekte van Graves bij den mensch. In den regel had hij daarbij in de lever een vettige degeneratie gevonden, welke in de centra der eilandjes het opvallendst was.

Herring (1917) hevestigde, dat het glycogeengehalte in de levers van proefdieren onder invloed van schildkliertoeiening sterk daalde en ook bleek uit de proeven van *Kuriyama* (1918) dat ditzelfde het geval was bij witte ratten. Zelfs na koolhydraatrijke voeding herstelde zich het vermogen van de lever om glycogeen op te houden slechts zeer langzaam.

Abelin en *Jaffé* vergeleken in 1921 de werking van proteïnogene aminen — phenyl- en p-oxyphenylaethylaminen — eenerzijds en anderzijds van schildkliersubstantie, op de koolhydraatstofwisseling van de lever. Tusschen de werking dezer aminen en die van de schildklierstoffen vonden zij de reeds vroeger gemelde analogie. Bij toediening van beide konden zij bij dierexperimenten in de lever een verarming aan glycogeen vaststellen.

Na de ontdekking van het thyroxine door *Kendall* (1919) bleek het aan *Romcis* (1922), dat de werking van thyroxine op het lichaamsgewicht, op het vetweefsel en op het leverglycogeen bij muizen principieel gelijk was aan die van de toediening van schildklier per os. Reeds 0,057 mg. thyroxine was toereikend om bij witte muizen het glycogeengehalte sterk te doen dalen. In hoeverre thyroxine aan het schildklierincreet zou beantwoorden, laten we hier buiten beschouwing (zie o.a. *Abelin*).

Dresel (1929) gehruikte de glycogeenverarming in de lever om het thyroxine te ijken. Volgens *Bösl* (1928) stemde de thyroxinewerking overeen met de resultaten verkregen na orale toediening van schildklier. Door overvloedige koolhydraatvoeding kon de glycogeendaling iets geremd worden. Evenals *Dresel* had ook *Fukui* (1925) verschillende schildklierpraeparaten door middel van het glycogeengehalte van de lever gestandariseerd.

Een interessante reeks van onderzoeken werd door *Abelin* en zijn medewerkers verricht. Zoo voedden *Abelin*, *Goldener* en *Kobori* ratten met schildklier alléén en met schildklier en vet. Uit toegevoerde koolhydraten kon de lever volgens hen geen glycogeen produceeren. Dit was echter wel mogelijk bij gelijktijdige vet-

voeding. De schildkliersubstantie remde de glycogeenvorming in de lever, in tegenstelling met adrenaline, waardoor het glycogeen gemobiliseerd werd. De lever zou een barrière vormen tegen eventuele overstrooming met schildklierstoffen. Zij zou in belangrijke mate deelnemen aan de afbraak van een overschot van het schildklierhormoon. Na intraveneuse toediening van 200 m.g. thyroxine bij honden vond Kendall 43 % van het totaal ingebrachte jodium binnen 50 uur in de gal terug. Bij ratten kon door O. Kraye tot 47 % binnen de eerste drie uur in de gal weer aangetoond worden, terwijl hij tevens kon vaststellen, dat 87 % van het in het thyroxine aanwezige jodium in de ontlasting werd afgevoerd. Wordt volgens Ahelin de toevloed van schildklierhormoon al te groot, dan verminderde de afweerreactie van de lever, welke immers door afscheiding en afbraak werd gekenmerkt en kwamen er meer schildklierstoffen in de circulatie, zoodat het beeld van een hyperthyrose ontstond. De overige lichaamscellen zouden daarbij dezelfde chronische stoornissen ondervinden als de levercellen.

De lever zou in den strijd tegen het schildklierhormoon sterk beschadigd worden, hetgeen zich zou uiten door verlies van glycogeen, sterk verminderde ophooping van vet en verarming van het gehalte aan kreatine en kreatinine. De afweerfunctie van dit belangrijke orgaan kon experimenteel verhoogd worden door de celfunctie te verbeteren en bijvoorbeeld de glycogeenafzetting door doeltreffende voeding — caseïne, vitaminen A en B en vet — te herstellen. Daardoor zou de thyreotoxische leverbeschadiging sterk verminderd worden en tegelijk met een verkregen verbeterde leverfunctie een duidelijke verzwakking der schadelijke werking van het overschot van schildklierhormoon optreden (gewicht, stofwisseling, polsfrequentie, ademhaling). Na een voeding, rijk aan caseïne, zetmeel, vitaminen (eigeel, levertraan, gist) en calciumlactaat, vond Ahelin bij proefdieren, na een maand schildklierbehandeling, nog normale hoeveelheden glycogeen in de lever.

In weer andere richting bewogen zich de onderzoeken van Von Markhoff, Weggenier, Rohles, Von Euler, Wyhemann, Asher, Schechter, e.a. Bij proefdieren, gevoed met schildkliersubstantie of behandeld met thyroxine of met hormoonpreparaten, bleek steeds een vermeerdering van het zuurstofgebruik in de lever op te treden. Von Markhoff vond bij ratten na sub-

cutane injecties van thyroxine, een sterke oxydase in de lever. Deze toeneming ging met een afnemning van glycogeen en van vet gepaard. Schlossmann e.s. hadden weliswaar bij muizen dit vermeerde zuurstofgebruik na thyroxine-injecties niet kunnen bevestigen, maar Schecter kon vaststellen, dat met thyroxine behandelde muizen hij zuurstofgebruik eerder stierven, dan normale muizen. Ook Dresel kwam tot de slotsom, dat levercellen in geval van thyreotoxicose een versterkte behoefte aan zuurstof hadden.

Meer in aansluiting aan de experimenten van Ahelin en zijn medewerkers waren de onderzoeken van Schönholzer. Na voeding van ratten met caseïne werden eiwit-„schollen” in de levercellen aangetroffen, welke weer verdwenen, nadat deze ratten met thyroxine waren behandeld. Het eerst verdween het opgehoopte eiwit in de periferie der eilandjes. De histologische veranderingen van de lever na thyroxinevergiftiging geleken volgens Schönholzer zeer veel op die in de levers van hongerende dieren. De eerste werking van het thyroxine uitte zich, behalve in het verdwijnen van het glycogeen en van de eiwit-„schollen” vooral in een verkleining der cellen en in een verdichting van protoplasma en kern. De schildklierstoffen zouden zeer intensief door de levercellen geabsorbeerd worden. Bij overstrooming met hormoon zouden zij een ontgiftende werking ontplooiën, welke al naar mate van de dosis, zeer wisselend zou zijn. Bij kleine doses werd namelijk alleen de functie beïnvloed, gekenmerkt door een stoornis van het assimilatievermogen, terwijl bij groote doses morphologisch zichthare celbeschadigingen zouden optreden. Een hyperaemie zooals door Gerle in de levers bij zijn konijnen was beschreven of, zooals door Rössle bij Basedow-lijdens werd vermeld, had Schönholzer bij geen zijner proefdieren kunnen aantoonen.

Tot merkwaardige resultaten kwam E. Schneider (1933) bij zijn proeven met cavia's, welke hij met schildklierhormoon had behandeld. Behalve het reeds bekende glycogeenverlies ontdekte hij een aanzienlijke daling van het natriumgehalte, zoowel in de lever als ook in het serum. Ook bij den Basedow-lijder was een lagere natriumspiegel in het bloed aanwezig. De chloor- en kaliumspiegel toonden daarentegen geen veranderingen.

Onderzoekingen van Bauer en Feil (1934) deden ons zien, hoe thyroxine-toediening zoowel bij muizen als bij konijnen tot een sterke daling van het lipase-gehalte in het serum leidt. Deze lipasedaling in

het bloedserum ging met een aanzienlijke afnemning van het lipasegehalte in de lever gepaard, terwijl het lipasegehalte in de nier onbeïnvloed bleef. De vermindering van het serumlipase was volgens *Bauer* en *Feil* het gevolg van een verminderde productie van lipase in de lever, welke minder dan de helft kon bedragen. Op grond van hun onderzoekingen aanvaardden zij een specifiek invloed van het thyroxine op de lever.

Eitel en *Loeser* (1932) onderzochten, in hoeverre thyreo-troop hormoon, uit de voorkwam van de hypophyse bereid, bij *Guineesche* higgertjes veranderingen in de lever zou kunnen veroorzaken. Volgens hen trad daarbij verarming aan glycogeen op, welke echter aan de aanwezigheid van de schildklier gebonden was. In verband met deze experimenten is de bevinding van *Sturm*, dat de lever bij den *Basedow*-lijder bijzonder rijk is aan thyreotoxisch hormoon, zeker vermeldenswaard.

Al werd aanvankelijk in het experiment de meeste aandacht geschonken aan het glycogeengehalte van de lever, toch bleek reeds uit de mededeelingen van *Farrant*, dat ook aan de pathologisch-anatomische afwijkingen in dit orgaan belangstelling werd besteed. Zooals reeds vroeger is vermeld, zag *Farrant* in den regel centrale vette degeneratie van het leverparenchym.

Hashimoto (1921) voedde witte muizen met 0,1—0,5 gram schildklierpoeder per dag en vond dan in de centrale gedeelten der levereilandjes degeneratieve veranderingen, welke varieerden van vette degeneratie tot necrose toe. De venae centrales en de omliggende capillairen waren wijd en sterk met bloed gevuld. De levercellen waren gedeeltelijk vernietigd, terwijl er een woekering bestond van de ster-cellen van *Kupffer*. In de peripherie der eilandjes vond *Hashimoto* een hyperplasie der levercellen, welke volgens hem op een genezings-proces zou wijzen.

Bij hun proeven op honden zagen *Simonds* en *Brandes* (1930), in geval van dagelijksche toediening van 10 gram gedroogde schildklier, slechts een gering verlies aan levergewicht optreden in vergelijking met het verlies aan lichaamsgewicht. Bij inanitie was het gewichtsverlies van de lever veel grooter. „In experimental hyper-thyroidism the liver practically maintains its original weight in spite of its loss of glycogen.”

Volgens *Gerlei* (1933) veroorzaakten hooge subcutane doses

(4 m.g.) van thyroxine bij konijntjes na 4—5 dagen een uitgebreide hyperaemie in de lever, welke met verlies van glycogeen gepaard ging. Veelal waren ook necroses aanwezig in de centra der levereilandjes. Ontbraken deze necroses, dan kleurden zich de centrale levercellen acidofiel. In de cellen traden dan vacuolen op en toonden de kernen degeneratieve, pyknotische verschijnselen. De rangschikking in balkjes was verbroken en de lumina der capillairen konden samenvloeien tot sinusoïdale ruimten. Aan de peripherie waren de levercellen normaal. De lever, aldus Gerle i, speelt een groote rol in de ontgiftiging van het thyroxine.

H a b à n (1935) beschreef, op grond van zijn proeven over experimenteele hyperthyreoidie bij konijntjes, katten en caviae, matige tot ernstige leververanderingen. Steeds ontbrak het glycogeen, terwijl het vetgehalte zeer verschillend was. Naast een nadeelige beïnvloeding van de vitaliteit der levercellen, welke zich uitte in atrophie, vond hij sterke beschadigingen in den vorm van necrose. Aan den eenen kant vond hij licht-verwijde, meest sterk gevulde capillairen en anderzijds ernstige capillairafwijkingen in den vorm van woekeringen der endotheelcellen en wijde, meestal leege capillairen. Vooral bij die proefdieren, waarbij intercurrente, koortsende ziekten optraden, ontstonden ernstiger leveraandoeningen. H a b à n sprak van een pluswerking van een ander toxine. Door het verlies aan glycogeen zou de levercel aan vitaliteit verliezen. In de gevoeligheid der verschillende proefdieren bleek hem een groote verscheidenheid te bestaan. Deze experimenten toonden veel overeenkomst met de door R ö s s l e beschreven leverafwijkingen bij de ziekte van Basedow.

Na kórtduurende thyroxinetoediening bij katten zouden, volgens H e i n l e i n en D i e c k h o f (1936), slechts weinig leververanderingen worden waargenomen, maar na langdurige toediening werden ernstiger afwijkingen gevonden, mits de afzonderlijke doses zóó groot waren, dat zij op zich zelf reeds beschadigend werkten. De leverafwijkingen, welke zij aantroffen, waren gekenmerkt door haardvormige verwijding der capillairen, loslating van endotheelcellen, gering pericapillair oedeem en lichte beschadiging der levercellen. Ook in de hartspier en de nieren konden volgens hen ernstige degeneratieve veranderingen ontstaan.

S c i a k y (1938) verkreeg na een chronische thyroxinevergiftiging van allerlei proefdieren verschillende verschijnselen welke vooral in

de lever zeer veel geleken op de door R ö s s l e beschrevene. Hij vermeldde eigenaardige capillairverwijdingen en -vernauwingen, pericapillair oedeem, parenchymateuze degeneratie en woekering van stroma zonder een ontstekingsreactie.

HOOFDSTUK II.

BESCHRIJVING DER ZELF WAARGENOMEN GEVALLEN.

Bij de groepeerling onzer gevallen hebben wij ons eenerzijds laten leiden door de klinische diagnose, doch anderzijds ook rekening gehouden met de pathologisch-anatomische afwijkingen in de schildklier. Dit is noodzakelijk, want het is immers algemeen bekend, dat de oorspronkelijke klassieke symptomen van de ziekte van Basedow, welke te zamen de bekende Merschburger trias (struma, exophthalmus en tachycardie) uitmaken, niet alle steeds duidelijk aanwezig behoeven te zijn, ja zelfs niet zelden ten deele of geheel kunnen ontbreken.

Verschillende begrippen, zooals hyperthyreoidie, thyreotoxicose en morbus Basedowii worden vaak door elkaar gebruikt en dienen bij den een als benaming voor éénzelfde ziekte, terwijl ze bij den ander scherp worden onderscheiden. M e y l e r houdt deze ziektebeelden, evenals E p p i n g e r reeds in 1933 naar voren had gebracht, voor verschillende uitingen van één en dezelfde ziekte, daar zij waarschijnlijk alle berusten op een vergiftiging van het organisme met het hormoon van de schildklier: het thyroxine. In sommige gevallen heeft zich de moeilijkheid voorgedaan, dat in de kliniek de diagnose was gesteld, niet op m. Basedowii, maar op „hyperthyreoidie”, terwijl de schildklier dan later toch duidelijk, na de operatie of na de obductie, het karakteristieke macro- en microscopische beeld toonde van de struma diffusa parenchymatosa Basedowiana. Het lijkt mij derhalve beter om met E p p i n g e r, M e y l e r e.a. de oude trits der verschijnselen bij de ziekte van Basedow niet als een conditio sine qua non te beschouwen. Al luidde enkele malen de klinische diagnose „hyperthyreoidie”, toch heb ik gemeend, óók deze gevallen in mijn onderzoek te mogen betrekken.

Enkele malen hebben we verder te doen gehad met een tweede moeilijkheid van tegenovergestelden aard. Onder het materiaal, dat mij voor bestudeering ter beschikking stond en dat 23 gevallen omvatte, kon namelijk 21 maal op het histologische beeld van de schild-

klier de diagnose „struma Basedowiana” worden gesteld. Bij de twee overige gevallen echter moest éénmaal de diagnose luiden: „struma diffusa colloides”, geval VIII, terwijl we in geval XI te doen hadden met een „struma Basedowificata”, bij een zoogenaamden „secundairen” vorm van morbus Basedowii, onder invloed van het gebruik van Jozozout ontstaan. Ondanks het feit, dat dus de schildklier twee maal geen kenmerkende afwijkingen toonde, heb ik toch deze beide gevallen tot den morbus Basedowii gerekend, omdat het klinische beeld daarbij boven allen twijfel verheven was. Het geval VIII betrof een 51-jarige vrouw met licht versnelden pols, matigen exophthalmus, sterk verhoogde grondstofwisseling, vermagering en zweeten. Dergelijke gevallen, zonder pathognomonische veranderingen in de schildklier, zijn trouwens door verschillende onderzoekers — bij voorbeeld door De Josselin de Jong — beschreven. Bovendien is het best mogelijk, dat het histologische beeld van de schildklier bij geval VIII onder invloed van de voorbehandeling met jodium gewijzigd zou zijn.

Alles te zamen genomen meen ik, ondanks het niet steeds volledig voorkomen van de Merschburger trias, het recht te hebben te mogen aannemen, dat ik 23 gevallen van de ziekte van Basedow heb onderzocht. Van ieder geval afzonderlijk zal ik hier een nauwkeurige uiteenzetting laten volgen. Eerst zal telkens een verkort overzicht worden gegeven van de klinische verschijnselen; daarna zullen de belangrijkste afwijkingen worden vermeld, welke bij de sectie werden gevonden; tenslotte zullen wij overgaan tot een uitvoerige beschrijving van de veranderingen, welke in de lever werden aangetroffen. Een overzicht en onderlinge vergelijking der leverafwijkingen van alle gevallen zal in een volgend hoofdstuk gegeven worden.

GEVAL I (S. 1125).

Anamnese. Vrouw van 46 jaar klaagt reeds 10 jaar lang over hartkloppingen, zoowel bij inspanning als bij rust. Zes jaar geleden was zij in het ziekenhuis opgenomen voor kortademigheid en gejaagdheid. Ze was toen erg mager. De hals was dik en ze zweette veel. De menses waren zeer onregelmatig. Na bestraling van den krop voelde patiënte zich beter en minder gejaagd. Een jaar geleden kreeg ze weer meer klachten, welke echter na zes weken ziekenhuisbehandeling veel verminderden. Thans wordt ze voor

de derde maal opgenomen. Zij heeft nu hevige hartkloppingen en voelt zich zeer nerveus.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men: een goed-gebouwde vrouw, die een zieken indruk maakt. De panniculus adiposus is goed ontwikkeld. De huid is warm en droog; er bestaan sterke oedemen aan de beenen. De lippen en ooren zijn cyanotisch. De sclerae zijn niet icterisch. De pols is snel, 184, irregulair, inaequaal, matig van vulling en spanning. De bloeddruk bedraagt 135/80. De symptomen van Graefe, Moebius en Stellwag ontbreken. Echter bestaat beiderzijds een lichte exophthalmus. De glandula thyroidea is licht vergroot. Het hart is voornamelijk naar links vergroot; de linker grens ligt twee vingerbreedten buiten de medioclaviculairlijn. Boven alle ostia is een lichte systolische soufflé te hooren. Rechts achter onder is de percussietooneel sterk verkort en is ook het ademgeruisch aanzienlijk verzwakt. Ook zijn bronchophonie en stemfremitus afgenomen. In knie-ellehoogligging heldert de toon op. De lever is palpabel. Ook is ascites aanwezig. De urine bevat, naast een spoor eiwit, veel urobiline.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. De sectie wordt 12 uur post mortem verricht. Op grond van het macro- en microscopisch onderzoek wordt de diagnose als volgt samengevat:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva dextra.

Tuberculosis calcificata lobi superioris pulmonis dextri.

Arteriosclerosis a. aortae gravior.

Lipomatosis gl. pancreatis.

Cyanosis lienis.

Het verslag van den toestand van hart, longen, milt, schildklier en lever wordt hier uitvoerig meegedeeld.

Lijk van een goed-gebouwde vrouw. Icterus aanwezig. Het hartezakje bevat een weinig heldergeel vocht. Het hart is normaal van vorm en grootte en matig samengetrokken. De beide veneuse ostia zijn voor drie vingers doorgankelijk. De hartspier is een weinig bruin. De spier is normaal van dikte. De linker kamer heeft de normale wijidte. Alle kleppen zijn gaaf en nergens verdikt. Het ovale venster is gesloten. Bij histologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

De longen vallen weinig samen. Het laterale deel van de bovenkwab der rechter long is met den borstwand vergroeid. De pleuraholten zijn ledig. De longen bedekken grootendeels het hartezakje. In de rechter long boven en lateraal een kalkhaard onder de pleura, zoo groot als een erwt. De longen hebben, voor zoover geen bindweefselflarden aanwezig zijn, een gladde en glanzende pleura. Op sneevlak zijn ze gelijkmatig rood, links onder iets troebel rood. Overal is een matige hoeveelheid helder schuimend vocht uit te drukken, links onder ook een weinig troebel vocht.

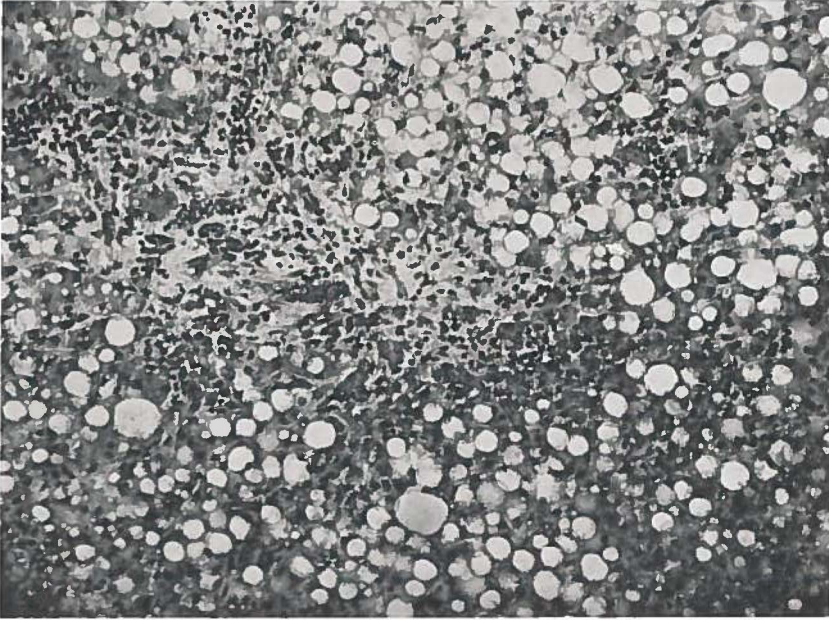
De milt is groot en vrij vast. Het oppervlak is glad. Op het sneevlak, dat donkerrood is, zijn de follikels met het bloote oog te zien; de trabekels niet. Bij microscopisch onderzoek blijkt de pulpa zeer bloedrijk te zijn, terwijl de trabekels een lichte verdikking tooneu.

De *schildklier* is een weinig vergroot, speciaal de rechter kwab. Het orgaan laat zich gemakkelijk uit de omgeving lospraepecteren. Het heeft een iets hobbelig oppervlak en voelt vast aan. Histologische coupes toonen groote gebieden, waar een vrij eentonig beeld te zien is van kleine follikels, niet veel in grootte verschillend, met één rij cubisch epitheel bekleed en met colloïd in het lumen. Deze gedeelten zijn door dunne bindweefselstrengjes, waarin sterk uitgezette vaten, in kleine kwahjes verdeeld. Daarnaast treft men andere gebieden aan, waarin grootere follikels worden gevonden, welke papillaire excrescenties toonen of ook dicht bijeengelegene zeer kleine follikels, met hoog epitheel bekleed, maar zonder colloïd. Tusschen de follikels bevinden zich hier en daar kleincellige infiltraten.

De *lever* is geel, klein en slap; het gewicht bedraagt 1225 gram. Aan de laterale zijde van de rechter kwab zijn op de kapsel roode plekjes te zien, zoo groot als leverkwahjes. Op het sneevlak toont de lever een onregelmatig beeld. Het sneevlak is geel, de leverkwahjes zijn in sommige gedeelten nog even te zien, op andere plekken is de leverteekening zeer onduidelijk. In de rechter leverkwab is een aantal roode puntjes te zien.

Histologische coupes, gekleurd met haematoxyline-eosine, toonen de volgende afwijkingen: De zeer licht gegolfde kapsel is niet verbreed. In één gezichtsveld ziet men méér levercellen dan te verwachten is, zoodat men dadelijk den indruk krijgt, dat er een algemeene atrophie bestaat. Zeer opvallend zijn licht-rose-gekleurde, meestal vlekkerige, doch ook wel meer bandvormige gebieden, welke doorgaans centraal, doch ook wel peripheer gelegen zijn. In deze gebieden zijn de levercellen zeer klein en kantig van vorm; meestal hebben ze een bruin, korrelig protoplasma en toonen degeneratieve verschijnselen der kernen. Vaak ontbreken de kernen geheel of zijn slechts kleine, wazige schimmen ervan overgebleven. De levercellen, of de resten hiervan, liggen vrij ver van elkaar. Tusschen de cellen in ligt een eigenaardige, wolkachtige stof, waarin soms zeer duidelijk fijne golvende vezels schijnen te loopen. Verder ziet men in deze „tusschenstof” enkele monocytën, enkele lymphocyten, enkele leucocyten en ook ronde cellen, met in vele stukken uiteengevallen kernen. Het lijkt soms alsof de levercellen, welke veelal groote vacuolen toonen, in deze wolkachtige massa rondrijven. De structuur der capillairen is onherkenbaar geworden. Slechts aan den rand dezer haarden is hier en daar nog een aanduiding van capillairen te zien, waarbij men getroffen wordt door het veelvuldig voorkomen van kleine, donkergekleurde ronde cellen en enkele monocytën en leucocyten, evenals boven omschreven is in de tusschenstof.

Ook buiten de atrophische gebieden worden eigenaardige infiltraatjes aangetroffen, welke bestaan uit allerlei elementen: kleine, lichtrose-gekleurde cellen met donkere kernen; resten van levercellen en van levercelkernen; levercellen, welke vaak overgaan in zoogenaamde galgangwoekeringen; cellen met lange, worstvormige kernen; enkele spoelvormige cellen; ronde cellen met uiteengesplinterde kernen. Leucocyten komen er vrijwel niet in voor. Al de genoemde cellen liggen in een substantie, waarin men fijne vezels kan aantoonen. Deze infiltraatjes zijn zeer willekeurig gelegen. Zie afb. 1.



Afb. 1. Microphoto van de lever van geval I, vergroting 115 maal. Haematoxylineosine.

Zeer sterke grofdruppelige vervetting. Infiltratie van cellen in de omgeving van enkele resten van levercellen.

Men vindt ze òf peripheer òf ook wel in de omgeving van een vena centralis, maar hier niet rondom, doch meestal excentrisch opgehoopt. Ook worden zij wel eens intermediair gevonden. De grootste uitgebreidheid krijgen zij echter aan de peripherie der levereilandjes. Het periportale bindweefsel is op sommige plaatsen vermeerderd en toont, naast geringe galgangwoekeringen, wisselende infiltraten van kleine donkere cellen.

In de met Soedan III gekleurde coupes wordt een uitgebreide, zoowel centrale als periphere, grofdruppelige vervetting gevonden. Bij de kleuring volgens Van Gieson blijkt, dat de venae centrales niet verwijd zijn. Er bestaat een matige bindweefseltoeneming, zoowel in enkele espaces-portes, als in de omgeving der infiltraatjes. In de gebieden van sterke dissociatie en atrophie ziet men teere, licht gegolfde, roode vezeltjes. Duidelijker vezelvorming treft men aan in de omgeving der infiltraatjes.

In Bielschowsky-praeparaten ziet men, dat het netwerk van vezels in de gebieden van atrophie en necrose behouden is gebleven. Op verschillende plaatsen is zelfs een lichte toeneming en verdikking der vezels te constateeren. Deze geringe hyperplasie en hypertrophie vindt men niet alleen om de venae centrales, doch ook vaak geheel willekeurig verspreid.

Samenvatting: Een 46-jarige vrouw, waarschijnlijk sinds 10 jaar lijdende aan m. Basedowii, sterft onder verschijnselen van decompensatio cordis.

De lever is geel, klein en slap. Zij weegt 1225 gram. De kapsel is iets gegolfd, doch niet verdikt.

Zoowel in de subcapsulaire als in de meer naar binnen toe gelegen gebieden wordt een uitgebreide, diffuse, grofdruppelige vervetting der levercellen gevonden. De levercellen zijn vaak klein en atrophisch. Hier en daar willekeurig verspreid worden infiltraatjes gevonden, welke meestal gelegen zijn in de omgeving van geïsoleerd liggende levercellen of levercellbalkjes. De infiltraatjes bestaan hoofdzakelijk uit kleine, ronde cellen, terwijl ook enkele cellen met worst- of spoelvormige kernen worden aangetroffen. De espaces-portes zijn licht verbreed; zij bevatten naast geringe galgangwoekeringen een wisselende infiltratie van kleine, donkergekleurde cellen.

GEVAL II (S. 1197).

Anamnese. 47-jarige vrouw heeft sinds 1½ jaar een geleidelijk groo-ter wordende struma diffusa. Ook bestaat sinds dien tijd een lichte exophthalmus beiderzijds, terwijl de polsfrequentie zeer versneld is. Patiënte is den laatsten tijd nerveuzer geworden en is erg gejaagd in haar bewegingen. Sinds eenige weken heeft zij last van hartzwakte en kortademigheid. De pols wordt sneller en onregelmatiger. Na behandeling verbeteren weliswaar de hartklachten, maar treedt een ernstige psychotische toestand in, gekenmerkt door slapeloosheid, verwardheid en hallucinaties. Zij weigert voedsel en vermagert sterk. In dit stadium wordt zij op verzoek van den behandelenden medicus in het ziekenhuis opgenomen.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een flink gebouwde vrouw, die zeer nerveus is en een erg zieken indruk maakt. De huid voelt warm en vochtig aan. De pols is snel, 110, regulair, aequaal en matig-gevuld. Beiderzijds bestaat duidelijke exophthalmus. Aan den hals is een typische struma te zien; de schildklier voelt vast aan. Het hart is vergroot naar links. De relatieve linker grens ligt twee vingerbreedten buiten de medio-claviculairlijn. Aan de punt is een duidelijke systolische soufflé te hooren. De longen toonen geen afwijkingen. De lever is niet te voelen. De handen beven erg.

Na twee dagen overlijdt zij onder verschijnselen van benauwdheid en cyanose. De pols was zeer snel, 160 en klein. Injecties van kampher en digaleen konden echter niet meer baten.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Den volgenden dag

wordt sectie verricht. Als belangrijkste gegevens worden in het verslag vermeld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Thymus persistens.

Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva dextra.

Tuberculosis chronica calcificata lymphoglandularum peribronchialium.

Lobulus accessorius glandulae hypophyseos.

Torsio appendicis epiploici.

Bij het macro- en microscopisch onderzoek van schildklier, hart en lever wordt het volgende gevonden:

Cadaver van een vrouw van middelbaren leeftijd. Aan de voorzijde van den hals bevindt zich een diffuse zwelling, rechts even duidelijk kenbaar als links. Door de huid heen zijn geen knobbels te voelen. De *schildklier* is duidelijk te groot; de vergrooting betreft beide kwabben. Het oppervlak is nagenoeg glad. De klier voelt vast aan. Op doorsnede zien we een donker-grijze, vaste massa, die door bindweefselschotten in kleine kwabjes schijnt ingedeeld te zijn. De luchtpijp is iets in zijwaartsche richting afgeplat en toont een geringe aanduiding van sabelscheedevorm. Een processus pyramidalis is niet aanwezig. Bij microscopisch onderzoek toont het schildklierweefsel in sommige gedeelten normale follikels, met colloïd gevuld, terwijl in vele andere gedeelten veranderingen te zien zijn, welke voor de ziekte van Basedow als kenmerkend gelden: hoog follikelepitheel met papillaire excrescenties, vervloeiing van het colloïd en ophooping hier en daar van kleine ronde cellen.

Het *hart* heeft de normale grootte en is goed gecontraheerd. De kleur der spier heeft een eenigszins bruine tint. De kleppen zijn alle gaaf. Het beginstuk van de aorta toont, evenals de aortaslip der mitraalkleppen, enkele geelwitte verdikkingen van de intima. Het ovale venster is voor een sonde doorgankelijk. In histologische coupes blijken de spiervezels atrophisch te zijn; ze bevatten om de kernen bruin pigment en toonen op enkele plekken fragmentatie.

De *lever* is iets aan den kleinen kant. De kapsel toont op de linker kwab eenige losgescheurde vergroeiingen. De consistentie is vrij slap. De bruine kleur heeft een iets gele bijtint. Op de sneevlakte blijkt de teekening slechts hier en daar duidelijk te zien. De venae centrales zijn niet verwijd.

Histologische coupes, gekleurd met haematoxyline-eosine, toonen de volgende afwijkingen. De kapsel is sterk gegolfd en verdikt. Ze bestaat als het ware uit twee gedeelten, een buitenste en een binnenste blad. Het eerstgenoemde bestaat uit bindweefsel dat arm aan cellen is, terwijl men in het laatstgenoemde, dat uit ziekelijk veranderd, onder de kapsel gelegen leverweefsel bestaat, infiltraten aantreft van kleine, ronde cellen. Verder vindt men hierin jonge fibroblasten en hier en daar nog enkele levercelbalkjes. De veranderingen welke in deze subcapsulaire gebieden worden gevonden, komen ook voor in de dieper gelegen lagen. De venae centrales zijn hier en daar verwijd en toonen meerdere of mindere bindweefseltoeneming in den wand en in de omgeving. Deze bindweefselvermeer-

dering is rondom de vena centralis niet overal even sterk aanwezig, maar wordt zonder regelmaat verspreid aangetroffen. Soms ziet men een bindweefselstrook tusschen een vena centralis en de peripherie van een eilandje, dan weer een dergelijken band tussehen twee driehoekjes van Kiernan, met een vena centralis in het midden. Nu eens is de wand der vena centralis in het geheel niet verdikt, terwijl soms het periportale bindweefsel zich in een geheel gesloten ring om een levercilandje groepeerd. Ook treedt wel eens een bindweefselverbinding op tussehen twee venae centrales of wordt een centrale vene, hoewel zeer zelden, rondom door een laagje bindweefsel omsloten. Al deze bindweefselverbindingen bestaan uit fijne, gegolfde vezels, waarin meestal, naast enkele spoelvormige en donkere cellen of meer ronde of hoekige, bovendien nog verspreid-liggende, smalle, vrij langwerpige, grillig-gevormde levercellen of resten daarvan voorkomen. Soms tijds kan de bindweefseltoeneming dusdanigen omvang aannemen, dat sommige levercilandjes bijna geheel verdwenen zijn. De vena centralis komt dan geheel peripheer te liggen. In het bindweefsel vindt men hier en daar ophoopinkjes van kleine, donkergekleurde, lymphocytachtige cellen en verder, in matige hoeveelheid, langgerekte, spoelvormige cellen.

Naast de belangrijke bindweefseltoeneming is de uitzetting der capillairen opmerkelijk. Niet alleen subcapsulair, doch diffuus door de geheele lever heen, zijn de capillairen verwijd, zoowel in het centrum als in de peripherie der eilandjes. Zij bevatten geen bloed, doch wel meestal eenige monocyten. De wandcellen zijn duidelijk en niet van de levercellen afge licht.

Zoowel centraal als peripheer zijn de levercellen zelf smal. Haar vorm ziet er als het ware iets aangevreten uit. Ze hebben een gekorrelde protoplasma, terwijl de kernen, behalve lichte degeneratieve veranderingen, vrij goed behouden zijn. Aan de peripherie maken de levercellen over het algemeen een zieken indruk. De sterke grof-druppelige ontaarding blijkt met Soedankleuring vette degeneratie te zijn. Behalve peripheer ziet men deze degeneratie echter ook wel centraal. De espaces-portes kunnen verbreed zijn en toonen over het algemeen geringe infiltratie, welke echter toeneemt, als er tevens een verbinding aanwezig is met bovengenoemde bindweefselbanden. Galgangwoekeringen vindt men weinig. In de espaces-portes komt nieuwe vorming van vaten voor, waarin meestal duidelijk bloed te vinden is.

Bij kleuring der coupes volgens Van Gieson ziet men het volgende (cf. afb. 2): in verschillende gedeelten zijn de venae centrales noch verwijd, noch verbreed. Soms tijds treedt echter wel verwijding op en is de wand, zij het slechts in lichte mate, verdikt. De wanden der portale vaten zijn over het algemeen iets breder dan normaal. Ook de espaces-portes toonen meer of minder bindweefseltoeneming. Overigens is de vermeerdering van het bindweefsel onregelmatig, echter in deze Van Gieson-praeparaten niet in die sterke mate, als in de reeds boven beschreven coupes, welke met haematoxyline-eosine zijn gekleurd. Men ziet duidelijk, hoe ver van elkaar gelegen levercellen of resten daarvan omgeven worden door een bundeltje van heel fijne roode vezeltjes. In de gebieden van de wijde capillairen is hoegenaamd geen vezelvorming waar te nemen.



Afb. 2. Microphoto van de lever van geval II, vergrooting 11 maal. Van Gieson kleuring.

Onregelmatige toeneming van bindweefsel, waardoor grotere en kleinere pseudo-lobuli ontstaan. De centrale venen als regel niet verwijd, haar wand niet verdikt. Toeneming van bindweefsel in de driehoekjes van Kiernan.

In de met Soedan III gekleurde coupes ziet men geringe, meest periphære, doch ook wel centrale fijn- tot grofdruppelige vette degeneratie.

Praeparaten volgens Bielschowsky toonen het volgende: door het geheele praeparaat heen loopen banden van vezels, welke topographisch vrijwel overeenkomen met de in de haematoxyline-eosine coupes beschreven bindweefselstrooken. Deze banden vormen nu eens verhindlingen tusschen de espaces-portes onderling, dan weer tusschen de espaces-portes en de centraalvenen.

Samenvatting: Het betreft een 47-jarige vrouw, die sinds 1½ jaar typische Basedowklachten heeft: struma, exophthalmus, tremores, etc. Zij overlijdt in een stadium, dat gepaard gaat met psychotische verschijnselen.

De lever weegt 925 gram. De samenstelling is vrij slap. Op de snee-vlakte is de teekening nog eenigszins aangeduid. De centrale venen zijn niet uitgezet.

Microscopisch blijkt de kapsel verdikt te zijn. In de subcapsulaire lagen worden lymphocytair infiltraten gevonden. Zoowel in en onder de kapsel als diffuus in het geheele orgaan bestaat een onregelmatige bindweefseltoeneming. Veelal is deze gebonden aan de venae centrales; vaak ook heeft zij daarmede geen topographische relatie, maar loopt dikwijls in vrij smalle of breede banden dwars door de lever-eilandjes heen. De fijnere bouw van het orgaan is daardoor plaatselijk grondig verstoord. De rangschikking der levercellen in balkjes is op vele plaatsen verdwenen; de levercellen liggen in kleine groepjes bijeen, door bindweefsel van elkaar gescheiden. Bij Van Gieson-kleuring blijken vele cellen afzonderlijk door zeer fijne, rood-gekleurde vezeltjes omgeven te zijn.

In het nieuwgevormde bindweefsel bevinden zich hier en daar kleine cellige infiltraten. Men vindt deze ook in het over het algemeen weinig toegenomen periportale bindweefsel. Wockering van galgangen komt weinig voor. In de gespaard gebleven levergebieden zijn de celbalkjes atrophisch. Veelal is er een sterke, hier meer periphere, daar meer centrale, fijn- tot grofdruppelige vette degeneratie aanwezig. De tusschen de levercelbalken liggende capillairen zijn wijd en leeg. De wandcellen zijn duidelijk en niet van de levercellen afgelicht. In de Bielschowsky-praeparaten is een aanzienlijke en onregelmatige toeneming van bindweefsel zichtbaar; de rastervezels zijn soms dun en korrelig.

GEVAL III. (S. 1363).

Anamnese. Zeventienjarige jongen, die sinds een half jaar een dikte aan de voorzijde van den hals heeft. Hij is soms erg benauwd en kan moeilijk slikken. Hij transpireert veel. Af en toe heeft hij last van diarree.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een mageren jongen, die een licht zieken indruk maakt. De huid is warm en vochtig. De pols is snel, 120, regulair en aequaal. Beiderzijds bestaat er een duidelijke exophthalmus. De symptomen van Moebius, Graefe en Helweg zijn alle positief. De schildklier is duidelijk palpabel. De grootte van het hart is normaal, doch aan de punt zijn duidelijke systolische geruischen te hooren. De longen toonen geen afwijkingen. Lever en milt zijn niet te voelen. De handen beven. Blijkens de Roentgen-photo is het hart aan den grooten kant. Na een rustkuur wordt patiënt ontslagen, doch na eenige maanden weer opgenomen in de chirurgische kliniek. Hij heeft weliswaar geen diarree meer, doch is

nog wel erg gejaagd. Ook zijn de hartkloppingen en de slikbezwaren erg toegenomen. Bij onderzoek is het hart naar links vergroot en zijn ook de geruischen toegenomen. De stofwisseling is 65 % +. Het lichaamsgewicht bedraagt 48,4 Kg. Chirurgisch ingrijpen wordt als indicatio vitalis beschouwd. Twee dagen na afbinding der vier arteriae thyreoideae overlijdt patiënt onder verschijnselen van toenemende verwardheid.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. 8 uur post mortem wordt de sectie verricht. De diagnosis anatomica in het obductieprotocol luidt:

Struma partim diffusa colloides, partim parenchymatosa Basedowiana.

Pneumoniae lobulares lobi inferioris pulmonis d. et s.

Dilatatio et hypertrophia m. cordis.

Degeneratio parenchymatosa hepatis et renum.

Bij macro- en microscopisch onderzoek van hart, schildklier en lever wordt het volgende gevonden.

Lijk van een mageren jongeman. Aan den hals bevindt zich een operatiewonde. De thymus is vergroot. Het *hart* is wel iets te groot, maar goed gecontraheerd. Het gewicht bedraagt 380 gram. De ostia venosa zijn voor ruim twee vingers doorgankelijk. De hartspeer is iets gezwollen en troebel. Onder het epicard bevinden zich enkele bloedinkjes. De spierwand van de linker kamer is licht hypertrophisch. Het ovale venster is gesloten.

Beide kwabben van de *schildklier* zijn sterk vergroot. Het gewicht bedraagt 175 gram. Bij microscopisch onderzoek worden sommige partijen aangetroffen, welke het histologische beeld te zien geven van een struma colloïdes, andere daarentegen, welke alle kenmerken toonen van de struma parenchymatosa Basedowiana: follikels met hoog epitheel of met papillaire excrescenties en met weinig of met heel licht gekleurd colloïd, terwijl hier en daar ophooping van kleine ronde cellen worden gevonden.

De *lever* heeft ongeveer de normale grootte; ze weegt 1480 gram. Op doorsnede blijkt ze rijk aan bindweefsel te zijn. Dit bindweefsel is diffuus in de lever verspreid. De teekening is daardoor wat onregelmatig. Bij microscopisch onderzoek ziet men in de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes de volgende afwijkingen. De kapsel is weliswaar glad, maar blijkt plaatselijk sterk verdikt te zijn. In de subcapsulaire gedeelten ligt een losmazig, vaat- en celrijk, vezelhoudend weefsel, waarin hier en daar nog eenige geïsoleerde levercellen of levercelbalkjes gevonden worden. Zie afb. 3. Van deze bindweefselrijke randstrook uit voeren streepjes of banden naar binnen en doordringen dan het leverweefsel. In de peripheer gelegen eilandjes zijn de capillairen dikwijls door fijne vezels van de levercellen gescheiden. Tegen, of juist te midden van deze vezels zijn spoelvormige endotheelcellen of wandcellen gelegen. Echter vindt men ook uitgestrekte gebieden met wijde, meestal gevulde capillairen, zonder eenige vezelvorming; de endotheelcellen liggen dan dicht tegen de levercellen aan.

Meer binnenwaarts vindt men licht verwijde centrale venen, wier wanden evenwel niet verdikt zijn. In de onmiddellijke omgeving van deze venen worden licht-rose gekleurde gebieden gevonden, waarin de levercellen uiterst



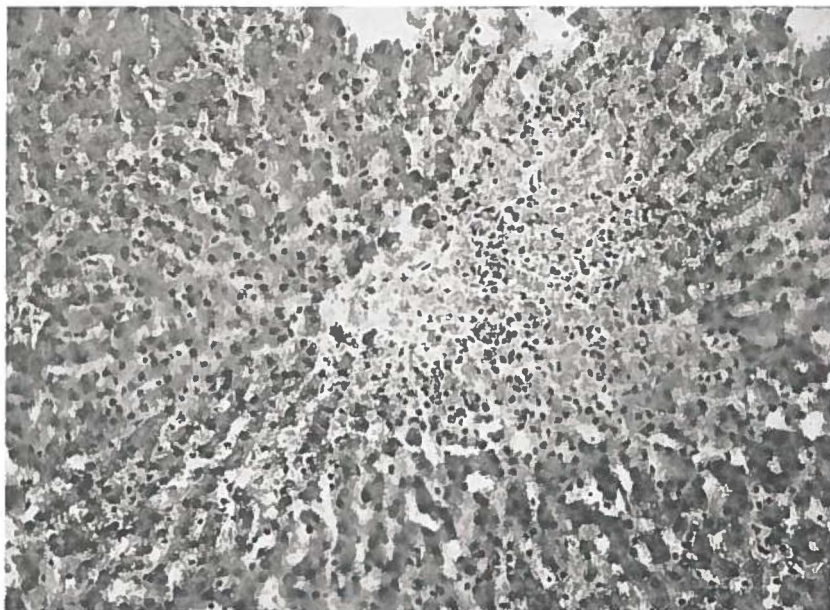
Afb. 3. Microphoto van de lever van geval III, vergrooting 115 maal. Haematoxyline-eosine.

Onder de gladde leverkapsel ziet men een strook vaat- en celrijk bindweefsel, waarin hier en daar nog losliggende levercellen of uit hun verband losgeraakte levercelbalkjes liggen.

klein zijn, meestal kantig van vorm, vaak kernloos en necrotisch. Deze necrosehaardjes liggen nergens rondom de venae centrales, maar meestal slechts aan één zijde daarvan. Vaak zijn ze min of meer wigvormig, met de punt naar het centrale vat toegekeerd. Zie afb. 4. Daarnaast treft men dergelijke haardjes aan, die geenerlei contact hebben, noch met de centrale venen, noch met de porta-driehoekjes. In de haarden worden vele lymphocyttaire en leucocyttaire cellen gevonden. In de gespaard gebleven eilandjes vindt men, zoowel centraal als peripheer, een fijn druppelige ontaarding van het protoplasma, terwijl de kernen lichte degeneratieve verschijnselen toonen. De capillairen zijn meestal leeg en iets verwijd; ze bezitten over het algemeen duidelijke wandcellen. De espaces-portes zijn niet verbreed. Hier en daar krijgen zij aansluiting met nieuw-gevormd bindweefsel, waarin dan veelal enkele levercelbalkjes of resten daarvan gelegen zijn. Celinfiltratie en galgangwoekeringen zijn duidelijk aanwezig.

In de met Soedan III gekleurde coupes zijn slechts weinig of geen typische afwijkingen te zien.

Bij de kleuring volgens Van Gieson wordt het volgende gevonden: de kapsel is glad en plaatselijk verdikt. In de subcapsulaire gebieden ziet



Afb. 4. Microphoto van de lever van geval III, vergrooting 140 maal. Haematoxyline-eosine.

Necrotisch haardje, wigvormig, met de punt naar de vena centralis toegekeerd.

men vrij veel vezelvorming, zoowel tusschen, alsook om de levercellen. De wand der venae centrales is iets verbreed. De espaces-portes toonen geen bijzonderheden.

Bielschowsky-praeparaten toonen, dat in de haarden van necrose der levercellen het netwerk van reticulaire vezels behouden is. Om verschillende centrale venen is een web van verbrede vezels te zien. In de meer normale parenchymgedeelten zijn de tralievezels wat dun en brokkelig.

Samenvatting: 17-jarige jongen, sinds anderhalf jaar lijdende aan m. Basedowii, gekenmerkt door struma, exophthalmus, tremores en tachycardie, overlijdt twee dagen na operatieve afbinding der schildklierarteriën.

De lever is ongeveer normaal van grootte. Het gewicht bedraagt 1480 gram. Op doorsnee blijkt de lever rijk aan bindweefsel te zijn. De kapsel is glad, doch plaatselijk aanzienlijk verdikt. Onder de kapsel bevindt zich een losmazig, cel- en vaatrijk bindweefsel, waarin hier en

daar nog enkele geïsoleerde levercellen of groepjes van levercellen gelegen zijn en van waaruit fijne stralen of breede banden naar binnen loopen en dan het dieper gelegen leverweefsel doordringen.

Meer naar het centrum toe is wel een lichte onregelmatige bindweefseltoeneming te bespeuren, doch wordt men vooral getroffen door het optreden van necrotische haarden in het leverparenchym, welke zich veelal in de omgeving der licht-verwijde centrale venen bevinden. Deze haarden liggen nergens rondom de centrale venen, doch steeds aan één zijde en zijn niet zelden min of meer wigvormig, waarbij de punt naar het centrale vat toegekeerd is. Ook komen dergelijke haardjes voor, die geenerlei contact hebben, noch met een vena centralis, noch met een porta-driehoekje. In deze haarden worden lymfocyttaire en ook leucocytaire cellen gevonden. Verschijnselen van stuwing ontbreken. De capillairen zijn weliswaar iets verwijd, maar meestal leeg. De espaces-portes zijn, als zij aansluiting krijgen bij nieuwgevormd bindweefsel, sterk verbreed en bevatten dan kleincellige infiltraten en galgangwoekeringen.

GEVAL IV. (S. 1394).

Anamnese. Sinds eenige maanden klaagt deze 61-jarige vrouw over een dikke keel. De ademhaling kan soms zeer benauwd zijn. Ook heeft zij sinds dien tijd veel last van trillen en beven der handen. Zij zweet veel, is erg zenuwachtig en heeft veel last van haaruitval en van hartkloppingen. De defaecatie is frequent; vooral den laatsten tijd is zij sterk vermagerd.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een magere vrouw, die een nerveuzen, gejaagden indruk maakt. De huid is warm en vochtig. Oedemen ontbreken. Er bestaat duidelijke dermatographie. De pols is snel, 132, regelmatig, aequaal, synchroon en symmetrisch. De bloeddruk bedraagt 180/85. Beide oogen toonen exophthalmus. Het symptoom van Moebius is positief, evenals het symptoom van Graefe. Het symptoom van Hellwig ontbreekt. Pharynx en tonsillen zijn iets te rood. De schildklier is licht vergroot. Er zijn arterieele pulsaties in jugulo te zien en vaatgeruischen te hooren. Hart en longen toonen geen bijzondere afwijkingen.

De lever en de milt zijn niet te voelen. Er bestaan ook geen ziekelijke veranderingen van de nieren. De grondstofwisseling bedraagt 87,5 %+. Patiënte maakt een angina door, waarna zij over droogheid van de tong begint te klagen. Zij wordt verward en erg druk. De laatste dagen is zij suf. De pols wordt kleiner en frequenter en zoo overlijdt zij na 18 dagen verpleging.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Bij sectie wordt de volgende diagnosis anatomica gesteld.



Afb. 5. Microphoto van de lever van geval IV, vergrooting 140 maal. Haematoxylinecosine.

Golving der iets verdikt lijkende kapsel. Plaatselijk gaan bindweefselbalken in de diepte. Geringe lymphocyttaire infiltratie in het onder de kapsel gelegen bindweefsel. Levercelbalkjes klein en smal.

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Atrophia fusca m. cordis.

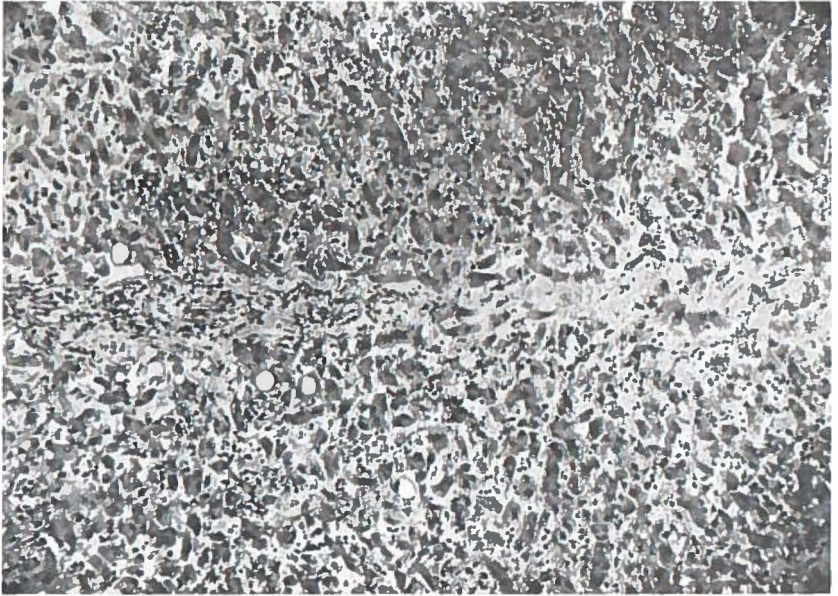
Oedema pulmonum.

Lijk van een nog flinke vrouw; geen oedemen; geen icterus.

Het *hart* is goed gecontracteerd. De punt wordt gevormd door de linker kamer. De rand van de mitraliskleppen is iets verdikt. Het ovale venster is gesloten. De hartspier meet links 14 mm, recht 3 mm. De kleur is donkerbruin; bindweefselhaarden ontbreken. Bij histologisch onderzoek wordt hier en daar in de spiercellen bruin korrelig pigment gevonden.

De *longen* toonen geen afwijkingen, behoudens licht emphyseem. De longvliezen zijn glad en glanzend. Op doorsnede is het roode longweefsel donzig; bij druk komt helder schuimend vocht te voorschijn.

De *schildklier* is iets vergroot. De oppervlakte toont geen afwijkingen. Op doorsnede is het weefsel grijsrood, weinig colloïd bevattend. Bij microscopisch onderzoek worden alle kenmerken gevonden, welke men aantreft bij de ziekte van Basedow. Het epitheel der grillig gevormde follikels is hoog cilindrisch en toont op vele plaatsen papillaire excrescenties. Vele follikels



Afb. 6. Microphoto van de lever van geval IV, vergrooting 140 maal. Haematoxyline-eosine.

Bandvormig gebied van sterk gedissocieerde levercellen, met duidelijke toeneming van bindweefsel. Ook buiten dezen „band” zijn de levercellen misvormd en gedissocieerd; zij liggen ver uiteen.

bevatten weinig of hoegenaamd geen colloïd. In het interstitium komen hier en daar lymphocytenhoopjes voor.

De lever is normaal van vorm en grootte. Het gewicht bedraagt 1490 gram. De kleur is bruin, en de consistentie is slap. De sneevlakte toont de normale leverteekening.

In de met baematoxyline-eosine gekleurde coupes worden de volgende afwijkingen gevonden. De kapsel is sterk gegolfd en lijkt op sommige plaatsen verbreed. Zie *afb. 5*. In de subcapsulaire gebieden wordt men getroffen door veel nieuwgevormd bindweefsel en door het feit, dat de levercellen klein en onregelmatig zijn en op groote afstanden van elkaar liggen. Deze verschijnselen zijn niet overal in even sterke mate aanwezig. In sommige gebieden vindt men losliggende levercellen of deelen van levercellbalkjes, bestaande uit twee of drie cellen, welke als het ware drijven in een ruimte, die opgevuld is met resten van roode bloedlichaampjes en met enkele kleine, ronde cellen. Wandcellen komen in deze ruimten weinig voor, doch wel liggen hier en daar enkele endotheelcellen of daarop gelijkende cellen, omgeven door fijne rose-gekleurde vezeltjes. In andere ge-

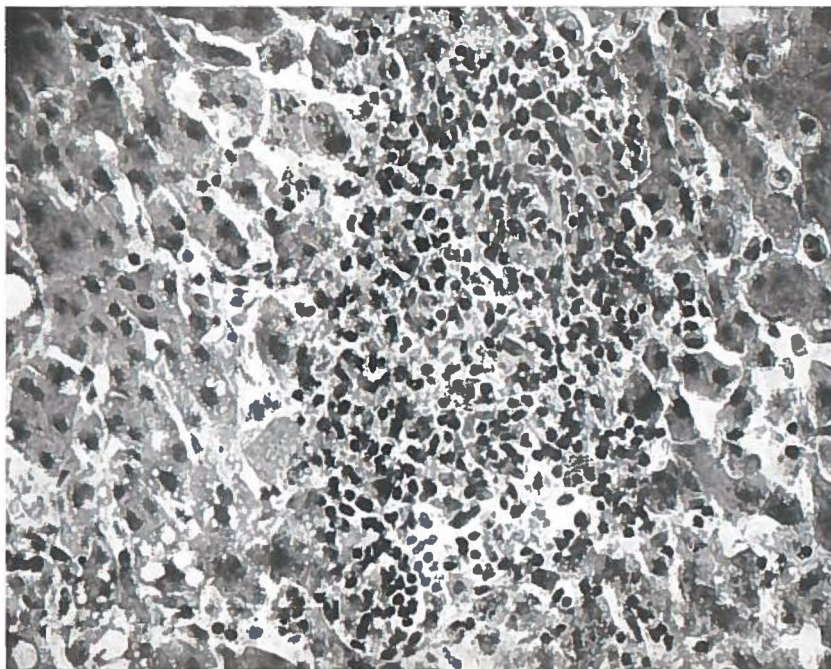


Afb. 7. Microphoto van de lever van geval IV, vergrooting 275 maal. Haematoxyline-eosine.

Sterke dissociatie der levercellen; ze zijn klein en langgerekt, grillig, „ingedeukt” of „aangevreten” van vorm. De tussenstof is wolkig, plekkerig en soms draderig; zij bevat kleine ronde, donkergekleurde cellen. Enkele endotheelcellen zijn gezwollen.

bieden ontbreken deze bloedlacunes en zijn de levercellen, welke ook hier weer klein en grillig van vorm zijn en veelal fijn-druppelige ontaarding toonen, onderling door een wolkige, draderige massa gescheiden, waarin cellen worden aangetroffen met platte, worstvormige kernen en ook, hoewel veel minder vaak, cellen met spoelvormige kernen. Soms gaan de gebieden der sinusoid-verwijde capillairen in de vezelige gebieden over. Verder ziet men in deze vezelige gebieden hier en daar zoogenaamde galgangwoekerin-gen. Ook dringen enkele roode bloedlichaampjes tussen de vezels door en hoopen zich hier en daar verder kleine, donkere, ronde cellen op. Het on-regelmatige, nieuwgevormde bindweefsel, dat men onder de kapsel aantreft, ontstaat waarschijnlijk grootendeels uit de bovenbeschreven vezelgebieden. Men ziet althans, dat het bindweefsel in deze gebieden op vele plaatsen met het subcapsulaire samenhangt. Overal in het bindweefsel vindt men een matige infiltratie met kleine ronde cellen en een lichte woekering van gal-gangen.

Meer naar het centrum toe zijn de venae centrales somtijds iets verwijd,



Afb. 8. Microphoto van de lever van geval IV, vergrooting 275 maal. Haematoxylineosine.

Infiltraat van mononucleaire cellen met ronde, ellipsvormige of ovale kernen. Tevens ziet men duidelijk fijne vezelvorming.

maar doorgaans is dit niet het geval. Vaak ziet men streep- of handvormige gebieden, bestaande uit sterk uiteengeweken balkjes of groepjes levercellen, welke zich somtijds rondom, doch meestal éézijdig aan een vena centralis aansluiten. Deze strooken worden nu eens, zooals afbeelding 6 duidelijk toont, peripheer in de eilandjes gevonden, dan weer verbindingen vormend tusschen venae centrales en espaces-portes of geheel willekeurig loopend van het eene levereilandje naar het andere. Al deze strepen en banden zijn samengesteld uit losliggende of nog tot groepjes vereenigde levercellen, welke meestal een korrelig of druppelig protoplasma bezitten. De vorm dezer levercellen is zeer wisselend: naast langwerpige, schijnbaar ingedeukte of aangevreten cellen vindt men ook kleine ronde. De kernen kleuren zich nog vrij goed. Tusschen de cellen, welke op een afstand — soms zoo groot als de breedte van twee of drie levercellen — van elkaar gelegen zijn, ziet men een rose-gekleurde, ietwat schuimige massa, waarin monocytachtige cellen en enkele gezwollen endotheelcellen gevonden worden. Zie afbeelding 7.

Wandcellen vindt men in deze ruimten niet, behoudens enkele gezwollen endotheelcellen, welke dan echter steeds op eenigen afstand van de levercellen gelegen zijn. De begrenzing der levercellen is in deze gebieden vrij scherp. Wazige uitloopers van levercellen komen niet voor.

Anderzijds treft men soortgelijke gedeelten als de juist beschrevene aan, waarin de „tusschenstof” echter niet schuimig van structuur is, doch meer vlekkig, wolkachtig en ook gedeeltelijk draderig. Ook hier komen dezelfde reeds genoemde infiltraten voor, doch worden minder endotheelcellen gevonden. De levercellen zijn hier minder goed behouden gebleven. Van sommige vindt men nog slechts schimmen terug, waarin zelfs de kernen vaak ontbreken. Bloed ziet men noch in de schuimige, noch in de wolkachtige of vezelig-gebouwde tusschenstof, behoudens een enkel rood bloedlichaampje, dat tusschen de vezels of mazen is doorgeglipt.

Behalve door de beschreven streepvormige gebieden van atrophisch leverparenchym, wordt men getroffen door eigenaardige, ronde of meer grillig gevormde infiltraten, die vaak in de buurt van een vena centralis, doch ook wel peripheer in de eilandjes gelegen zijn. Deze infiltraatjes blijken te bestaan uit kleine cellen met donkergekleurde, ronde of ovale kernen. Zie afb. 8. De kleinste infiltraatjes worden gevonden in de omgeving van geïsoleerd-liggende levercellen of resten daarvan. In de uitgebreidere infiltraten zijn nog slechts enkele resten van levercellen te vinden. De grondstof, waarin de kleine ronde cellen en de overblijfselen der levercellen als het ware rondrijven, is vezeliger van structuur, naarmate de infiltraten grooter zijn, terwijl dan tevens zgn. galgangwoekeringen optreden. De espaces-portes zijn somtijds verbreed. Bij de kleuring volgens Van Gieson vindt men in de gebieden van sterk uiteengeweken atrophisch leverparenchym zeer fijne roode vezeltjes. Al meent men bij oppervlakkige beschouwing een egaal rose massa tusschen de levercellen te zien, toch blijkt deze massa eveneens fijn-vezelig te zijn. In de gebieden der infiltraten zijn de vezels veel duidelijker zichtbaar en ook veel breeder.

Samenvatting: We hebben hier dus voor ons een 61-jarige vrouw met sinds eenige maanden bestaande, typische klachten van patiënten lijdende aan morbus Basedowii: struma, exophthalmus, tremores, haaruitval, positief symptoom van Moebius en van Graefe. Zij overlijdt, na een genezen angina, in comateusen toestand.

Het levergewicht bedraagt 1490 gram. Macroscopisch toont het bruine leverweefsel geen duidelijke afwijkingen. Microscopisch blijkt de kapsel sterk gegolfd te zijn en plaatselijk verdikt. Onder de kapsel zijn de levercellen klein en ovaal en liggen ze vaak in groepjes van 2 tot 3 cellen bijeen. Deze worden gescheiden door ruimten, gevuld met wolkige of draderige massa, temidden waarvan endotheelcellen

gelegen zijn. Verder wordt men getroffen door een onregelmatige toeneming van bindweefsel, waarin lymphocytair infiltraten en zgn. galgangwoekeringen vallen waar te nemen. In het dieper gelegen leverweefsel zijn de centrale venen soms iets verbreed. Men vindt er streep- of handvormige gebieden van sterk uiteengeweken levercelbalkjes of levercellen. Deze gebieden kunnen éézijdig aansluiting vinden aan een vena centralis of aan een driehoekje van Kiernan, doch kunnen ook geheel willekeurig tusschen twee of meer eilandjes gelegen zijn. De levercellen zijn klein, grillig, ingedeukt of aangevreten van vorm, terwijl het protoplasma meestal grofdruppelig is. De „tusschenstof” blijkt bij kleuring volgens Van Gieson vezelig te zijn. In de geheele lever worden, zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes, min of meer uitgebreide infiltraatjes van ronde cellen gevonden. Tusschen deze cellen liggen veel fijne vezeltjes.

GEVAL V. (S. 1549).

Anamnese. Sinds een half jaar heeft deze 38-jarige vrouw een dikken hals en een benauwd gevoel in de keel. Vooral de laatste maanden is zij zeer nerveus en heeft zij spoedig hartkloppingen, zoowel bij inspanning als bij rust. Ook zweet patiënte veel. Den laatsten tijd is ze zeer vermagerd. Haar handen beven. De menstruatie is het laatste halfjaar zeer onregelmatig. Defaecatie en mictie vertoonen geen bijzonderheden.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een magere, zeer nerveuze vrouw, met sterken bewegingsdrang en emotioneele incontinentie. De huid is warm en vochtig. Oedemen ontbreken. Sterke dermatographie is aanwezig. De pols is snel, 140, licht gespannen, regulair, aquaal, synchroon en symmetrisch. De bloeddruk bedraagt 150/55. Er is duidelijke exophthalmus, links iets meer dan rechts. Het symptoom van Moebius en van Graefe is positief, dat van Stellwag negatief. De schildklier is duidelijk gezwollen. Er zijn pulsaties aanwezig. Het hart is iets naar links verbreed. De longen vertoonen geen afwijkingen. De lever en de milt zijn niet te voelen. In de urine is een spoor eiwit aanwezig. Op de Roentgenphoto is de grootte van het hart normaal. De grondstofwisseling bedraagt 83 %+. Het electrocardiogram is normaal.

Na eenige dagen wordt patiënte verward en angstig. Zij geraakt geheel buiten kennis en overlijdt na verblijf van één week in het ziekenhuis.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. De sectie wordt 11 uur post mortem verricht. Op grond van het macro- en microscopisch onderzoek wordt de diagnosis anatomica als volgt samengevat:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Compressio tracheae.

Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva circumscripta bilateralis.

Bronchitis purulenta.

Lijk van een zeer magere vrouw van middelbaren leeftijd en matige lengte. Geen icterus, geen oedemen. De glandula thyroidea is gezwollen. De oogbollen puilen uit.

Het hart weegt 270 gram, is normaal van grootte en is goed gecontraheerd. De spier ziet er niet ziek uit. De kleppen zijn alle gaaf. In histologische coupes worden geen afwijkingen gevonden, behoudens wat pigment om de kernen der spiercellen.

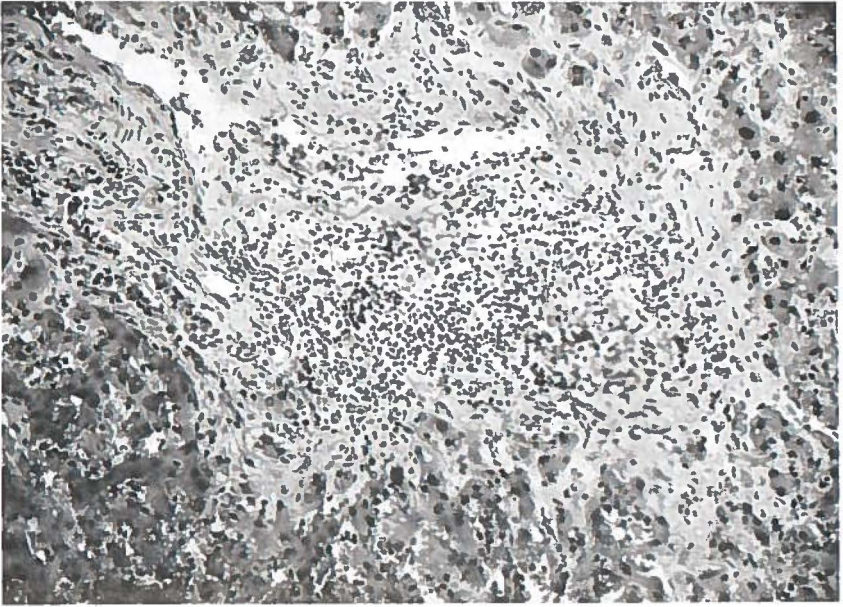
De schildklier is sterk vergroot: $7\frac{1}{2} \times 10$ c.m. De oppervlakte is hobbelig. Op doorsnede is het weefsel egaal grijs. Er is slechts zeer weinig colloïd aanwezig. Bij microscopisch onderzoek worden, naast groote follikels, welke talrijke instulpingen van den wand toonen, vele kleine aangetroffen. Alle zijn met hoog cilinderepitheel bekleed en bevatten zeer weinig colloïd. Hier en daar liggen tusschen de follikels kleincellige infiltraten.

De lever is ongeveer normaal van vorm en grootte. Het gewicht bedraagt 1135 gram. De kleur is roodbruin. De tekening op doorsnede is duidelijk en regelmatig. De venae centrales zijn niet verwijd. De galwegen zijn goed doorankelijk.

In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes ontbreekt de kapsel. Men vindt deze echter wel in de volgens Bielschowsky gekleurde coupes. Zij blijkt glad van oppervlakte te zijn. Vlak onder de kapsel vindt men veel toeneming van bindweefsel, waarin infiltraten van kleine ronde cellen en hier en daar verspreid resten van levercelbalkjes of ook losse levercellen gelegen zijn.

Meer naar binnen vindt men licht verwijde venae centrales, waarvan de wand niet verbreed is. Zij zijn meestal leeg. De centrale levercellen zijn tamelijk klein, afgerond en liggen in groepjes van twee of drie, doch kunnen ook geheel geïsoleerd zijn. De levercelkernen zijn ongelijk van grootte en toonen lichte degeneratieve verschijnselen. Het protoplasma is fijn druppelig. Tusschen de balkjes of celgroepjes vindt men, gedeeltelijk met resten van bloed gevulde, capillairen, waarin tevens lymphocyten-achtige cellen, enkele cellen van Kupffer of endotheelcellen voorkomen. In deze endotheelcellen is vaak klonterige ophooping van chromatine te zien.

Aan de peripherie der levereilandjes zijn de afwijkingen van de levercellen en van de capillairen vrijwel gelijk aan die, welke men in het centrale gedeelte vindt. De capillairen zijn hier iets wijder, terwijl de levercellen minder afgerond zijn, doch meer grillig van vorm en er soms als afgeknaagd uitzien. Wijde capillairen kunnen in elkaar overgaan, zoodat ze een bloedlacune vormen, waarin dan soms resten van levercellen als het ware rondrijven. In deze lacunes is vaak reeds eenige vezelvorming te bemerken. De resten der levercellen toonen dan vaak veelvuldige kerndeelingen en neiging over te gaan in zgn. galgangwoekeringen. Hier en daar treft men gedeelten, zoowel peripheer als meer centraal gelegen, waarbij de capillaire ruimten als

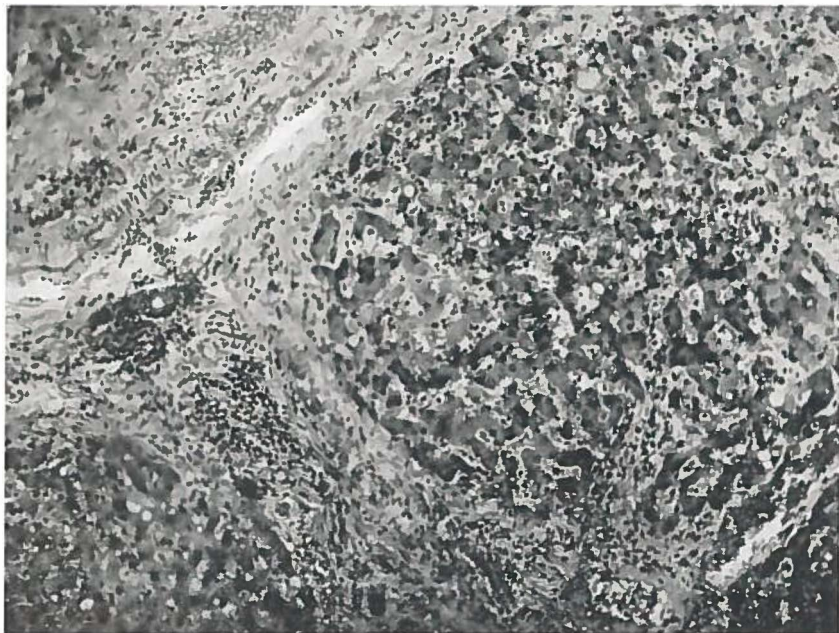


Afb. 9. Microphoto van de lever van geval V, vergrooting 140 maal. Haematoxyline-eosine.

Willekeurig gelocaliseerde band van bindweefsel, waarin infiltratie van kleine ronde cellen, nieuwvorming van vaten en enige „galgangwoekeringen“. Hier en daar verspreid liggen resten van levercellen.

het ware verkleind worden door het optreden van zeer fijne, licht gegolfde vezels, welke dan tegen de levercellen aan gelegen zijn. Soms liggen te midden van deze vezels enkele endotheelcellen, doch meestentijds ontbreken ze. Deze vezelvorming kan van dien aard zijn, dat alle bloed verdwenen is en alleen een vezelige, draderige massa tusschen de levercellen wordt gevonden, waarin dan enkele erythrocytenresten en verder eenige kleine ronde cellen, of enkele gezwollen resten van endotheelcellen worden aangetroffen. In deze gebieden liggen de levercellen meestal afzonderlijk en ver uit elkaar en zij zijn somtijds nog als rose, hoekige schimmen met of zonder kern te zien. Een enkele maal worden eenige spoelvormige, bindweefselachtige cellen in deze vezelrijke gebieden gevonden.

Bovengenoemde gebieden van vezelvorming en uiteenwijking van atrophische levercellen komen vrij talrijk voor. Zij wisselen in uitgebreidheid, in vorm en in plaats. Meestentijds gedragen zij zich als lange banden, nu eens midden in een eilandje loopend, dan weer als een smalle strook tusschen twee eilandjes. Soms ook vormen zij een aansluiting met de espaces-portes



Afb. 10. Microphoto van de lever van geval V, vergroting 140 maal. Haematoxyline eosine.

Onregelmatige bindweefselhaarden in het leverparenchym; ten deele neemt dit bindweefsel zijn uitgang van het periportale bindweefsel, ten deele woekert het intra-lobulair.

of met de venae centrales. Over het algemeen kan men zeggen, des te uitgebreider de gebieden zijn, des te geringer het aantal nog aanwezige levercellen is en des te grooter het aantal vezels en spoelvormige, bindweefselachtige cellen. Ook treden in de grootere gebieden meer zgn. galgangwoekeringen op en vindt men eigenaardige, ronde hiaten, welke aan den kant omgeven zijn door kleine, platte cellen, terwijl in het centrum duidelijk bloed ligt. Ze doen denken aan nieuwgevormde capillairen.

In de onregelmatig verloopende bindweefselbanden vindt men, zooals reeds beschreven is, een duidelijke doch wisselende infiltratie van kleine, donkere, ronde cellen, enkele vaatjes met roode bloedlichaampjes, enkele zgn. galgangwoekeringen en nog enkele zeer verspreid liggende losliggende levercellen of resten van levercelbalkjes. Deze bindweefselbanden kunnen aansluiting bij elkaar vinden en dientengevolge den bouw van de lever sterk wijzigen.

Nu eens wordt een driehoekig, peripheer gedeelte van een eilandje als

het ware afgesnoerd, dan weer krijgt de bindweefselvorming een annulair karakter, waarbij de ring òf gesloten, òf gedeeltelijk open blijft. De vena centralis kan soms geheel peripheer komen te liggen. Ook treedt wel een bindweefselverbinding op tusschen een willekeurig gedeelte van een eilandje met een driehoekje van Kiernan. Zie afb. 9 en 10.

Vooral opvallend is het, dat deze bindweefselvorming en ook de vorming der reeds beschreven vezelige gedcelten, haardsgewijs plaats vindt. Men vindt heele gedeelten, waar zeer weinig van nieuwe vorming van bindweefsel te bespeuren is. Ook de fijnere afwijkingen, in den vorm van leverceldissociatie en vezelvorming, ontbreken hier. Aan den eenen kant dus ontwijfelbaar een bindweefseltoeneming, terwijl anderzijds géén afwijkingen worden gevonden.

De espaces-portes zijn in de gebieden van bindweefseltoeneming verbreed. Zij vinden veelal aansluiting bij de beschreven bindweefselstraten. Men vindt er plaatselijk wisselende infiltraten in, bestaande uit ronde cellen en verder galgangwoekeringen en nieuw gevormde, duidelijk met bloed gevulde vaatjes. De portale vaten zijn weinig of niet verbreed.

Samenvattend kan men zeggen, dat er een uitgebreide, zeer onregelmatige bindweefseltoeneming optreedt, welke soms schijnt uit te gaan van een driehoekje van Kiernan, doch meestentijds geheel zelfstandig is.

In de met Soedan III gekleurde coupes wordt een geringe, meestal centrale, grof-druppelige vervetting geconstateerd.

De kleuring volgens Van Gieson toont aan, dat de venae centrales licht verwijd zijn. Sommige hebben een duidelijk verdikten wand. In de gebieden, waar in de haematoxyline-oosine-paeparaten vezelvorming en dissociatie der atrophische levercellen optreedt, zijn vele fijne roode vezels te zien. Tusschen den wand der capillairen en de levercellen ziet men op tal van plaatsen zeer fijn gebouwde, rose vezeltjes loopen. Zij omspinnen als het ware de levercellen. De structuur der capillairen kan geheel verdwenen zijn; men vindt dan een bundel gegolfde roode vezeltjes tusschen de levercellen.

Met behulp van Bielschowsky-paeparaten ziet men, dat enkele centrale venen licht uitgezet zijn. Meestal ontbreekt een toeneming van reticuline in den wand. Vezeltoeneming in het centrum der eilandjes komt niet voor. De tralievezels zijn over het algemeen korrelig en dun. Van een aanzienlijke bindweefseltoeneming, beschreven in de haematoxyline-oosine-paeparaten, is hier geen sprake.

Samenvatting: Deze vrouw van 38 jaar, sinds een half jaar lijdende aan ernstige ziekte van Basedow, sterft in coma.

De lever weegt 1135 gram. De kleur is roodbruin. De venae centrales zijn niet met het bloote oog te zien.

Microscopisch blijkt onder de kapsel een strook bindweefsel aan-

wezig te zijn, waarin lymphocytair infiltraten worden gevonden. Ook meer naar binnen worden gebieden aangetroffen met onregelmatige bindweefseltoeneming. Deze toeneming is niet diffuus, doch meer lokaal. Soms is zij gebonden aan de venae centrales of aan de espaces-portes, maar vaak loopt zij geheel willekeurig in een of meer eilandjes. De bouw van de lever wordt dan geheel gewijzigd. Gedeelten der eilandjes worden door bindweefselstrooken als het ware afgesnoerd. Ook is de balkjesstructuur op verschillende plaatsen gewijzigd; de levercellen liggen afzonderlijk en ver uit elkaar en worden gescheiden door een vezelige tussenstof. In het bindweefsel vindt men, evenals in de soms verharede espaces-portes, wisselende celinfiltraten, eenige nieuwgevormde vaten en enkele zgn. galgangwoekeringen. In de gespaard gebleven gebieden zijn de levercellen en balkjes licht atrophisch. Veelal is, zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes, een fijndruppelige ontaarding van het protoplasma aanwezig en zijn de kernen van ongelijke grootte. De tussen de levercellen liggende capillairen zijn iets te wijd en bevatten vaak kleine ronde cellen. De kernen der endotheelcellen zijn vaak in karyorrhexis. Meestentijds zijn de wandcellen niet van de levercellen afgelicht, doch somtijds worden de capillaire ruimten van Disse verkleind door het optreden van vezels, temidden waarvan endotheelcellen gelegen zijn. In de Van Gieson-paaparatoren kleuren zich deze vezeltjes duidelijk rood.

GEVAL VI. (S. 2838).

De ziektegeschiedenis van deze patiënte is helaas verloren gegaan. Aan het korte uittreksel, dat aan het sectieverslag is toegevoegd, ontleenen wij het volgende.

Klinische gegevens. Deze 50-jarige vrouw lijdt sinds ongeveer 20 jaar aan de ziekte van Basedow. In 1911 werd zij gedurende een half jaar in de Medische kliniek verpleegd. De diagnose luidde toen: Morbus Basedowii. Ze is toen naar de Heelkundige Kliniek overgebracht, waar een gedeelte van de schildklier is verwijderd.

In 1925 werd zij weer op de Medische afdeling opgenomen. Zij had een onregelmatigen pols; het hart was vergroot naar links, terwijl er een systolisch geruis aan alle ostia te hooren was. Bovendien bestond boezemfibrilleeren. In 1929 werd patiënte opnieuw opgenomen. Zij was voortdurend benauwd en had een vergroot hart en oedemen.

Na eenigen tijd thuis te zijn verpleegd, wordt zij in Augustus 1931 weder in het ziekenhuis opgenomen. Patiënte heeft aanvallen van henuwdheid, welke met angst gepaard gaan. Het hart is thans vergroot naar rechts. In de urine bevindt zich eiwit, en tevens worden er leucocyten en erythrocyten in aangetroffen. De reactie op urobiline is sterk positief. De laatste opname vindt acht dagen voor haar dood plaats. Zij heeft nu gigantische oedemen en een arhythmia perpetua.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Bij de sectie op 22.II.'32 worden de volgende afwijkingen vastgesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Hypertrophia m. cordis levior.

Sclerosis arteriae aortae et arteriae pulmonalis.

Pneumoniae lobulares lobi inferioris pulmonum amborum.

Pneumonia lobulares lobi inferioris pulmonum amborum.

Pleuritis fibrinosa sinistra localis.

Hydronephrosis renis sinistri e causa ignota.

Haemorrhagiae ventriculi mucosae.

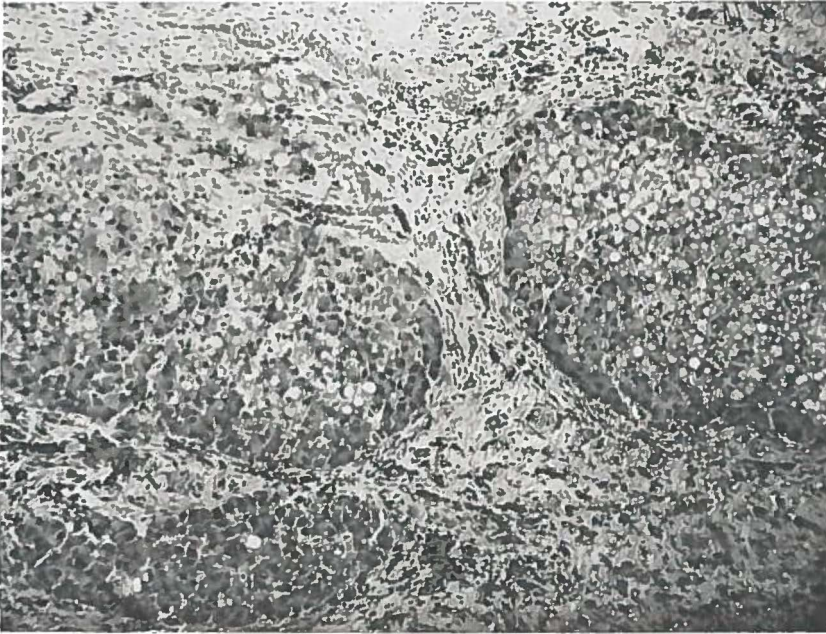
Cystitis chronica.

Lijk van een regelmatig-gebouwde vrouw. Er zijn lichte oedemen aan de beenen. Aan de binnenzijde van den rechter enkel bevindt zich een ulcus cruris en aan den linker voet een litteken van een genezen zweer met sterke pigmentatie.

Het hart is vergroot en weegt 415 gram. De punt is stomp en wordt door de beide kamers gevormd. De hartspier is flink samengetrokken. De linker en rechter voorkamer-kameropening is resp. doorgankelijk voor twee en drie vingers. Alle kleppen zijn gaaf. In den rechter boezem toont het endocard enige vlakke bloedinkjes. De harttoeren zijn beide bijzonder wijd, terwijl ook beide boezems vrij sterk verwijd zijn. De kamers zijn niet uitgezet. De spier van de linker kamer meet 13 mm, van de rechter 4 mm; de dikte van den linker boezemwand bedraagt 2 mm. De kleur van de hartspier is bleekbruin. Het myocard toont macroscopisch geen bindweefselhaardjes. De kransslagaderen zijn wijd, maar de wand is niet verdikt. Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat de kernen ongelijk zijn van grootte en dat de dwarse streping zeer onduidelijk is. Tusschen de spiervezels wordt oud en jong bindweefsel aangetroffen.

De linker kwab van de *schilddklier* is vrij sterk vergroot; de rechter kwab was jaren geleden operatief verwijderd. Op doorsnede ziet men in het compacte geelbruine schilddklierweefsel geen colloïd. In het histologische beeld vindt men kleine en groote follikels, met colloïd gevuld, waarvan de wand soms duidelijk papillaire woekeringen toont. Daarnaast treft men vele kleine follikels aan zonder colloïd. Hier en daar ziet men haarljes van lymphoid weefsel.

De *lever* is veel kleiner dan normaal en weegt 850 gram. Het oppervlak toont een hobbelige tot korrelige structuur. De uitpuilende gedeelten zijn geel, de ingezonken plekken blauwrood. De samenstelling van het leverweefsel is zeer vast, de breekbaarheid is gering. Op doorsnede is de tekening



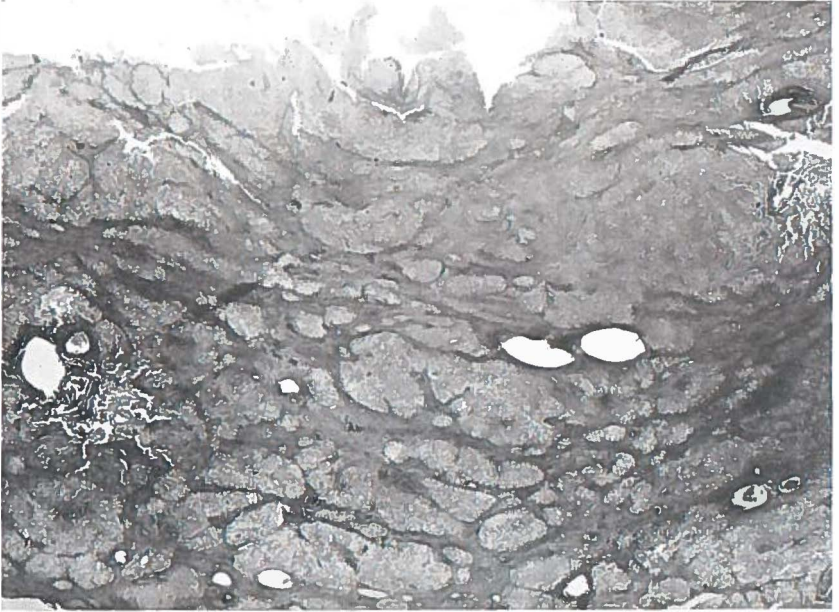
Afb. 11. Microphoto van de lever van geval VI, vergrooting 115 maal. Haematoxyline-eosine.

Zeer sterke toeneming van bindweefsel, waarin „galgangwoekeringen”, nieuwgevormde haarvaten en infiltraten van kleine donkergekleurde cellen. Omsnoering van pseudo-lobuli en van resten van leverkwabjes. De gelijkenis met het beeld van een annulaire cirrhose is treffend.

duidelijk. De kleur is geelbruin. Men ziet duidelijk grauwe bindweefselbanden. Vaten en galgangen toonen geen met het bloote oog zichtbare afwijkingen.

In histologische coupes, gekleurd met haematoxyline-eosine blijkt het volgende. De kapsel is licht gegolfd. Onder de kapsel vindt men een strook celrijk en vaatrijk bindweefsel, dat met allerlei uitloopers naar binnen dringt en dat hier en daar losse levercellen of levercelbalkjes omsluit. In dit bindweefsel vindt men, naast vele kleine, donkere, ronde cellen, veel nieuwgevormde vaten, eenige zgn. galgangwoekeringen en verspreid-liggende resten van levercellen. De levercellen zijn meestal klein; in het protoplasma bevinden zich fijne vetdruppeltjes en de kernen kleuren zich slecht.

Het bindweefsel dringt uit het onder de kapsel gelegen gedeelte naar hinnen en omsluit dan niet slechts enkele verspreid liggende cellen of balkjes, doch tevens geheele levercilandjes of gedeelten daarvan. Vele centraal-venen zijn niet uitgezet en toonen geen bindweefseltoeneming in den wand. Soms zijn zij door het elders in de eilandjes gevormde bindweefsel geheel



Afb. 12. Microphoto van de lever van geval VI, vergrooting 10 maal. Van Gieson kleuring.

Onregelmatige toeneming van bindweefsel. Het heeld lijkt op een annulaire cirrhose (Laënnec).

peripheer gelegen. Nu en dan ziet men ook wel eilandjes, welke rondom door bindweefsel worden omgeven. Zie afb. 11.

De levercellen in de nog behouden eilandjes toonen veelal groote blazen, welke zich met Soedan III rood kleuren, terwijl de cellen bovendien klein zijn en vaak slecht gekleurde kernen bezitten. Vooral in de centrale gedeelten der eilandjes zijn deze verschijnselen sterk uitgesproken. De structuur in balkjes is meestentijds opgeheven; het onderling verband der cellen is vaak verbroken. Tusschen de levercellen ligt vaak een wolkige stof, waarin men hier en daar enkele erythrocyten en eenige éénkernige cellen aantreft. In de peripherie der eilandjes is de structuur meestal minder onduidelijk. Doch ook hier zijn de levercellen klein en afgesnoerd en liggen zij vaak op eenigen afstand van elkaar. Tusschen de cellen vindt men dan een vezelige, draderige massa, waarin enkele cellen met platte, worstvormige en ook wel spoelvormige kernen liggen. Deze vezelige „tussenstof” kan vaak ongemerkt overgaan in het nabij gelegen bindweefsel. De espaces-portes zijn, indien aansluiting optreedt met het nieuwgevormde bindweefsel, aanzienlijk verbreed. Buitengewoon treffend is, dat de bovenbeschreven toeneming van



Afb. 13. Microphoto van de lever van geval VI, vergrooting 150 maal. Elastine kleuring volgens Weigert.

Sterke toeneming van elastische vezels (elastose) in het gewoekerde subcapsulaire bindweefsel.

bindweefsel niet overal in gelijke mate voorkomt, doch in het ééne levergedeelte veel duidelijker dan in het andere. In de driehoekjes van Kiernan komen, evenals in het nieuwgevormde bindweefsel, vele donkere ronde cellen en nieuwgevormde bloedvaatjes voor. Ook worden zgn. galgangwoekeringen of losliggende levercellen of levercelresten gevonden.

In de volgens Van Gieson gekleurde coupes blijkt, dat de kapsel licht gegolfd is. Zie afb. 12. Het subcapsulaire bindweefsel is rood gekleurd en men ziet daarvan uit roode strepen en banden in het dieper gelegen leverweefsel binnendringen. Om de venae centrales vindt men slechts hier en daar een lichte toeneming van bindweefsel in den wand.

Met behulp van de elastine-kleuring blijkt vooral in het subcapsulaire bindweefsel een aanzienlijke toeneming van elastische vezels te bestaan. Zie afb. 13.

In de volgens B i e l s c h o w s k y gekleurde coupes vindt men vele normale centrale venen; slechts enkele zijn te wijd en toonen vermeerdering van reticulaire vezels in den wand. De toeneming van bindweefsel is elders enorm, doch ook hier blijkt weer, dat deze plaatselijk zeer verschillend is in hoeveelheid. Het bindweefsel vormt breede vezelrijke handen, welke geheel willekeurig door het leverweefsel heen loopen. Nergens wordt een circulaire toeneming van bindweefsel om de centrale venen gevonden. In de gebieden, arm aan bindweefsel, wordt weinig of in het geheel geen reticuline gevonden. De tralievezels schijnen hier verdwenen te zijn.

Samenvatting: Reeds 20 jaar geleden is bij deze 50-jarige vrouw de ziekte van Basedow vastgesteld en een gedeelte van de schildklier heelkundig verwijderd. Daarna blijft haar toestand geruimen tijd hevredigend, maar sinds de laatste 6 jaren voor haar dood heeft zij ernstige klachten, waarvoor zij een paar malen met groote tussenpoozen in de kliniek is opgenomen. Den laatsten tijd lijdt ze aan heftige he-nauwdheid met pulsus irregularis perpetue en gigantische oedemen.

De lever is klein, weegt 850 gram. Het oppervlak is fijnkorrelig. Bij microscopisch onderzoek blijkt de kapsel licht gegolfd te zijn. In de subcapsulaire gedeelten van de lever bevindt zich een cel- en vaatrijk bindweefsel, waarin hier en daar eenige resten van levercellen of levercelbalkjes gelegen zijn en dat van hieruit in het dieper gelegen leverweefsel binnendringt en dan niet alleen groepjes van cellen of losliggende cellen, doch ook gedeelten van eilandjes omringt. De leverteekening is ernstig gestoord. De licht verwijde centrale venen liggen soms geheel pcripheet en vaak ontbreken zij geheel. De levercellen toonen zoowel in de subcapsulaire gebieden als in de diepere gedeelten sterke vettige ontaarding, terwijl zij meestal klein zijn en slechte kernkleuring bezitten. Tusschen de cellen is de structuur der capillairen bijna geheel verdwenen; er wordt hier een wolkige vezelige tusschenstof gevonden, waarin cellen met worstvormige en spoelvormige kernen voorkomen, vooral op die plaatsen waar aansluiting verkregen wordt met het nieuwgevormde bindweefsel. Dit bindweefsel gedraagt zich in de diepere levergebieden juist als in de subcapsulaire lagen. Nu eens treedt het op als verhreeding der espaces-portes, dan weer doordringt het de eilandjes in willekeurige fijne vezelbundels of omvat afgesnoerde gedeelten van levereilandjes of ook wel soms geheele eilandjes. In dit bindweefsel vindt men, evenals in de driehoekjes van Kiernan, vele donkere ronde cellen, nieuwgevormde bloedvaatjes en een matige hoeveelheid zgn. galgangwoekeringen.

GEVAL VII. (S. 2853).

Klinische gegevens. Deze 45-jarige vrouw wordt in zeer ernstigen toestand opgenomen. Ze heeft een ernstige decompensatio cordis. Op de plaats van de hartsdemping is overal een systolische soufflé te hooren. Er bestaat „flimmern”. Over het geheele lichaam zijn sterke oedemen aanwezig. Rechts voor staat de long-levergrens zeer hoog. Rechts achter is een demping aanwezig, vermoedelijk door vochttophooping.

De schildklier is sterk vergroot. Ook zijn duidelijke pulsaties aan den hals te zien, die samenvallen met den zeer frequenten hartslag (196). Er is een sterk pols-deficit (hartpunt: 196, pols: ongeveer 100). Patiënte wordt behandeld met de kuur van K a r e i l en met ouahaine, coramine, coffeine, chloretum ammonicum en salyrgan. Zij urineert den 3den dag na opname 4 liter. Den 4den dag loost zij 7 liter urine. Thans zijn echter rechts achter rhonchi te hooren en begint de temperatuur op te loopen tot 39°. In den daaraan volgende nacht overlijdt patiënte plotseling.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Als belangrijkste afwijkingen worden in het sectieverslag vermeld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Hypertrophia ventriculi dextri m. cordis.

Hyperaemia lienis et renum.

Degeneratio adiposa hepatis.

Pneumoniae lobulares lobi inf. et med. pulmonis dextri.

Pleuritis fibrosina dextra.

Oedema, ascites, hydrothorax bilateralis.

Hydropericardium.

Mastitis chronica cystica sinistra.

Pericarditis chronica fibroplastica localis.

Een meer uitvoerig verslag van de afwijkingen in hart, longen, lever en schildklier laat ik hier volgen.

Lijk van een matig-lange, asthenisch-gebouwde vrouw, in slechten voedingstoestand. Er bestaat geen icterus; het gelaat is licht cyanotisch. Aan heide onderbeenen en aan het sacrum is oedeem aanwezig. Het hartezakje, dat 50 c.m.³ helder vocht bevat, wordt deels door de longen bedekt. De hinnenvlakte is glad en glanzend.

Het hart is iets grooter dan de vuist en weegt 340 gram. De punt is scherp en wordt voornamelijk door de linker kamer gevormd. De hartspier is vrij goed samengetrokken, rechts heter dan links. De valvula mitralis is voor twee vingers, de tricuspidalis voor drie vingers doorgankelijk. De mitralis toont aan den sluitingsrand enkele plaatselijke verdikkingen. De kamers zijn niet uitgezet, wél de boezems; de rechter iets meer dan de linker. De hartspier, welke niet hypertrophisch is, toont lichte troebele zwelling.

In de rechter pleuraholte bevindt zich anderhalve liter licht troebel, in de linker 500 c.m.³ helder vocht. De pleura van de onderkwab der rechter long is met fibrine bedekt. In de onderkwab van de linker long en in de midden-

en onderkwab der rechter bevinden zich vaste, op doorsnede doffe haarden, waaruit bij druk troebel vocht te voorschijn komt.

De *schildklier* is sterk vergroot. Op het sneevlak toont het vaste, bruin-gele weefsel nergens knobbels. Bij histologisch onderzoek ziet men het beeld dat kenmerkend is bij de ziekte van Basedow. Vele follikels zijn weliswaar met colloïd gevuld, andere daarentegen zijn leeg of bevatten een opvallend licht gekleurde inhoud. Het epitheel der follikels is voor een groot gedeelte hoog cilindrisch en ligt hier en daar in plooiën. In het stroma tusschen de follikels vindt men lymphocytair infiltraten.

De *lever* reikt in de mediaanlijn 13 c.m. onder het caudale einde van het corpus sterni en in de rechter mamillairlijn 4 c.m. onder den ribbeboog.

De lever is kleiner dan normaal, het gewicht bedraagt 1265 gram. De randen zijn stomp. De oppervlakte is heel licht korrelig. De consistentie is vast. Op de sneevlakte toonen de randgebieden verschijnselen van stuwings, terwijl de teekening in het centrum hier en daar onduidelijk is.

Histologische coupes, gekleurd met haematoxyline-eosine toonen de volgende afwijkingen. De kapsel is licht gegolfd. Onmiddellijk onder de kapsel ligt een smalle strook leverweefsel, waarvan de cellen atrophisch en gedissocieerd zijn. Tusschen de vaak grillig gevormde en schijnbaar uitgeholde cellen bevinden zich veelal wijde ruimten, welke gevuld zijn met bloed en enkele kleine ronde cellen. Deze ruimten vormen hier en daar een overgang naar draderige, vezelrijke gebieden, waarin dan allerlei cellen worden aangetroffen. Zoo zien we er geïsoleerd liggende levercellen of groepjes van levercellen, welke omgeven zijn door rose gekleurde vezels. Ook worden zgn. galgangwoekeringen aangetroffen en treden, naast enkele kleine, donkere ronde cellen min of meer duidelijk spoelvormige, bindweefselachtige cellen op.

In de dieper gelegen subcapsulaire gebieden worden vooral uitgebreide, bloedrijke lacunes gezien. Hier en daar liggen dan nog enkele levercellen te midden van de erythrocyten. Soms tijds verloopende enkele vezels in deze gebieden en omgeven dan de levercelresten. In die gedeelten, waarin geen bloedlacunes, maar alléén verwijde, sterk gevulde capillairen voorkomen, zijn de vezels tusschen den wand van deze en de levercellen gelegen. Te midden van de vezels zien we dan licht-gezwollen, doch overigens normale endotheelcellen. Soms zijn de capillairen als zoodanig niet meer herkenbaar en worden de levercellen gescheiden door een wolkige, vezelige massa. In deze massa bevinden zich enkele kleine, ronde cellen en endotheelcellen. Er bestaat een geleidelijke overgang van deze massa tot de reeds boven beschreven, meer op bindweefsel gelijkende substantie. Meestentijds wordt nu een verbinding gevormd tusschen deze op bindweefsel gelijkende massa met de vrijwel overal aanwezige bindweefselrijke *espaces-ports*. Deze kunnen als hreedde strooken het subcapsulaire gebied doordringen. Ook bevatten zij resten van levercellen of groepjes van levercellen. Voorts komen eenige nieuwgevormde galgangen en bloedvaten voor. Infiltraten van ronde cellen zijn in zeer beperkte hoeveelheid aanwezig. In vele gevallen neemt de periportale bindweefselvorming een beginnend of duidelijker annulair karakter aan. De centrale venen zijn,

voor zoover zij te onderscheiden zijn, subcapsulair iets te wijd en somtijds zijn de wanden iets verdikt. Verbindingen tusschen hen en de driehoekjes van Kiernan zien we uiterst zelden.

Meer in de diepte van het leverweefsel zijn de centrale venen hier en daar duidelijk te wijd en soms is ook de wand licht verdikt. Vele venen zijn echter niet verwijd en hebben ook geen bindweefseltoeneming in den wand. Vooral in de centrale gedeelten der eilandjes zijn de levercellen klein en grillig van vorm. Zij liggen op eenigen afstand van elkander. Meestal is het protoplasma gekorrelt en ontbreekt de kernkleuring of is de kern ernstig gedegeneerd: schuimig, vacuolair, pycnotisch, enz. Deze necrotische of bijna-necrotische cellen liggen te midden van vele roode bloedlichaampjes. De structuur van de capillairen is hier moeilijk herkenbaar. Ook in de periphere gedeelten der eilandjes zijn de capillairen wijd en met bloed gevuld of vervangen door groote, bloedrijke lacunes. Temidden hiervan drijven als het ware enkele regressieve levercellen. Vaak echter bevindt zich, in de peripherie der eilandjes, geen bloed tusschen de levercellen, doch een lichtrose, wolkachtige, soms fijn-draderige massa. Deze massa, te midden waarvan enkele cellen met platte, worstvormige kernen gelegen zijn, vindt veelal aansluiting bij de verbrede driehoekjes van Kiernan en gaat dan vaak in duidelijke bindweefselstructuur over. In de espaces-portes vinden we eenige woekering van galgangen en een matige infiltratie met kleine, donkere ronde cellen. Zooals reeds gezegd is, dringt het periportale bindweefsel met meer of minder fijne uitloopers de eilandjes binnen en vormt dan groote of kleine groepjes van kleine levercellen. Somtijds bereiken deze uitloopers de centrale venen, doch dit is zeer zelden het geval.

In de coupes, gekleurd met Soedan III, is een fijne tot grofdruppelige vervetting te zien, welke zoowel centraal als periphceer in de eilandjes optreedt. Bij kleuring volgens Van Gieson blijkt de kapsel licht gegolfd te zijn. Zoowel subcapsulair als meer in de diepte zijn fijne roode vezeltjes te zien, die de atrophische levercellen omgeven. Veelal volgen deze vezeltjes het verloop der uitgezette capillairen, doch ook in die gebieden, waarin deze niet verwijd zijn, bevinden zich fijne vezeltjes tusschen de levercellen.

De centrale venen zijn door het geheele praeparaat heen weinig of niet verwijd. Bovendien vertoonen zij slechts op enkele plaatsen een geringe of matige toeneming van bindweefsel in den wand. Daarentegen zijn de espaces-portes duidelijk verbreed en dringen er van deze gebieden uit grove of meer fijnere uitloopers de eilandjes binnen. Hier en daar neemt de bindweefseltoeneming annulaire vormen aan.

Met de elastine kleuring wordt een geringe toeneming van elastische vezels gevonden in de espaces-portes. Ook is in enkele centrale venen eenige toeneming van elastische vezels in den wand te zien. Van een sterke elastose is echter geen sprake.

Samenvatting. Een 45-jarige vrouw, lijdende aan m. Basedowii en ernstige decompensatio cordis, overlijdt, na eenige dagen in de interne

kliniek te zijn verpleegd, onder de verschijnselen van een broncho-pneumonie, rechts-achter onder. Bij sectie vindt men verschijnselen van langdurige stuwung — hyperaemie van milt en nieren, oedemen, ascites, hydrothorax, hydropericard — en een struma met verschijnselen van m. Basedowii. De rechter kamer van het hart is hypertrophisch. In de onderkwab van de linker long en in de midden- en onderkwab van de rechter long zijn pneumonische haarden aanwezig.

De lever is klein en weegt 1265 gram. De oppervlakte is heel licht korrelig. De randen zijn stomp. Op het sneevlak zijn aan de randen stuwungsteeken en te zien: naar het midden toe bevinden zich groote gebieden, welke gezwollen en gedegenereerd zijn.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de kapsel licht gegolfd te zijn. Onmiddellijk onder de kapsel bevinden zich bloedlacunes met nog slechts enkele atrophische levercellen of levercelresten. In die gedeelten, waar de bloedruimten onthreken en slechts verwijde capillairen aanwezig zijn, bevinden zich fijne vezels om de levercellen. Zelfs kan de structuur der levercellen geheel verdwenen en vervangen zijn door wolkige, draderige massa, waarin, naast kleine ronde cellen, ook cellen met min of meer worstvormige kernen voorkomen. Veelal sluit deze massa aan bij het verbreedde periportale bindweefsel.

In de diepere lagen blijken de centrale venen iets verwijd en de wanden somtijds iets verdikt te zijn. In de centra der eilandjes zijn de levercellen geheel of gedeeltelijk necrotisch. Ook komt hier soms plaatselijke hyperaemie voor, die nu en dan tot de peripherie der eilandjes reikt. In deze periphere gedeelten vinden we dezelfde wolkige massa tusschen de levercellen, als we reeds in de subcapsulaire gebieden beschreven. Het bindweefsel van de espaces-portes is duidelijk verbreed. Het dringt de eilandjes hinnen en omvat groote of kleine groepjes van atrophische levercellen. In dit periportale bindweefsel vindt men enige galgangwoekering en infiltraten van kleine ronde cellen.

Met de kleuring volgens Van Gieson worden vele fijne, roode vezeltjes om de atrophische levercellen gezien.

GEVAL VIII (S. 2973).

Anamnese. Deze 51-jarige vrouw klaagt sinds ongeveer 6 jaar over gejaagdheid en hartkloppingen. Sinds dien tijd is zij sterk vermagerd en

zweet ze veel. Ze heeft last van hartkloppingen, zoowel bij inspanning als bij rust. Sinds den vorigen zomer heeft ze dikke enkels. 's Nachts moet patiënte enkele keeren urineeren. Eenige maanden geleden is zij erg benauwd geweest en heeft zij bronchitis gehad. Ook heeft ze toen erg geel gezien en veel last van jeuk gehad; de urine was toen donkerbruin. Thans heeft ze veel last van diarree; de ontlasting is vaak stopverfachtig. De urine is nu ook nog erg bruin.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een magere nerveuze vrouw. Haar hoofdhaar is dun geplant; de pubes zijn weinig, de oksels helemaal niet behaard. De huid is warm en vochtig. Ze heeft een cachectische huidskleur. Aan de onderbenen bestaat oedeem. De sclerae zijn licht geel gekleurd. De hartslag is 84; de pols is goed gevuld, weinig gespannen, inaequaal en irregulair; beiderzijds synchroon en symmetrisch. De arteriae brachiales hebben een iets verhardened wand en loopen geslingerd. De bloeddruk bedraagt 160/55. Er bestaat lichte exophthalmus beiderzijds en lichte convergentiezwakte. Andere oogsymptomen, welke op de ziekte van Basedow wijzen, ontbreken. De schildklier is duidelijk vergroot. „Schwirren” en vaatgeruischen zijn aanwezig.

Het hart is naar rechts en links vergroot. De ictus is sterk verbreed, heffend en reikt twee vingerbreedten buiten de medioclaviculairlijn. Boven alle ostia zijn systolische souffles te hooren. De geruischen worden bij inspanning niet erger.

In de longen zijn bronchitische geruischen waarneembaar. De lever is even palpabel; de milt is niet te voelen. De urine bevat eiwit en veel urobiline. In het sediment zijn erythrocyten en leucocyten aanwezig. De grondstofwisseling bedraagt 78 % +.

Na rust en jodiumbehandeling nemen de oedemen af en wordt patiënte veel rustiger, terwijl de grondstofwisseling tot 50 % + daalt. De schildklier wordt vaster van consistentie. Patiënte overlijdt één dag na een gedeeltelijke schildklierresectie onder verschijnselen van longstuwing en shock.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Na sectie worden als belangrijkste gegevens vermeld:

Status post strumectomiam.

Struma diffusa colloides.

Degeneratio parenchymatosa myocardii.

Hypertrophia m. cordis excentrica levis.

Lijk van een voor haar leeftijd oud uitziende vrouw, met geringe oedemen aan de beenen en heel lichte geelzucht in het gelaat en aan de sclerae. De oogbollen zijn ingezonken.

Het hart is grooter dan de vuist en weegt 325 gram. De punt is stomp en wordt door beide kamers gevormd. Alle kleppen zijn gaaf. De hartooren zijn leeg. De hartsholten zijn alle een weinig gedilateerd, vooral de boezems. De dikte van den spierwand is links 12 mm, rechts 3—4 mm. Op doorsnede is de kleur van de hartspier grauwood en troebel, het weefsel is vrij murw. De kransslagaderen toonen geen afwijkingen.

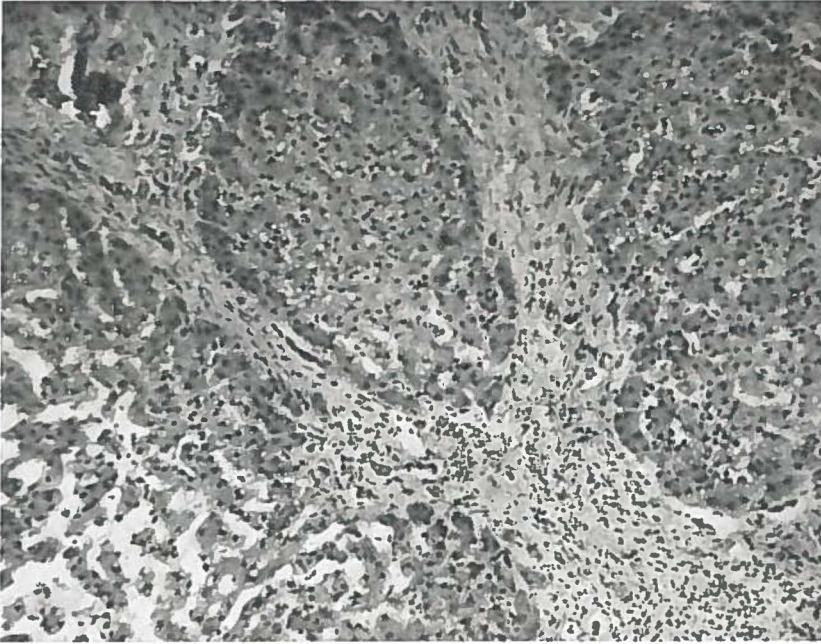
De rechterhelft van de *schildklier* blijkt door den chirurg verwijderd te

zijn. De linkerhelft en de middenkwab zijn groter dan normaal. Het oppervlak is plaatselijk licht hobbelig. De consistentie is vast, gelijkmatig. Op doorsnede zijn de blaasjes met het bloote oog duidelijk zichtbaar; ze zijn gevuld met colloïd. Bij microscopisch onderzoek toont het schildklierweefsel niet duidelijk de veranderingen, welke voor de ziekte van Basedow kenmerkend zijn. De follikels zijn zeer wisselend van grootte en bevatten veelal eosinophil, soms ook meer basophil colloïd. Het epitheel is niet hoog cilindrisch en ligt niet in ingestulpte plooien. Wel ziet men hier en daar in het stroma ophooping van lymphocyten; lymphfollikels ontbreken.

De lever is veel kleiner dan normaal; ze weegt 930 gram. De randen zijn zeer scherp. De linker leverkwab is tot een slap, plat lapje geworden. Het oppervlak is zeer fijn gegranuleerd; de kleur der granula is soms oranje-geel, soms bleek, soms rood. De consistentie en de breekbaarheid van het leverweefsel zijn verhoogd. Op doorsnede zien we een bont beeld; er is diffuus een zeer sterke vermeerdering van bindweefsel aanwezig, welke, in bundels en banden verloopend, het leverweefsel in onregelmatige veldjes verdeelt, die dezelfde bontheid vertoonen als aan de oppervlakte. Uitdrukkelijk zij vastgesteld, dat nergens iets te zien is van een stuwingssteekening. Wel zijn hier en daar donkerroode, ingezonken centrale venen zichtbaar.

In de met haematoxyline-eosine gekleurde histologische coupes blijkt, dat de kapsel sterk gegolfd is. Onder de kapsel bevindt zich een laag bindweefsel, waarin ophooping van kleine, donker gekleurde ronde cellen, vele zgn. galgangwoekeringen en vele nieuwgevormde bloedvaatjes worden aangetroffen. Ook vindt men hierin nog enkele levercellen of levercelresten.

Van deze bindweefsellaag uit dringen vezelbundels in de diepte, waar zij de levereilandjes gedeeltelijk doordringen, en soms gedeeltelijk afsnoeren, ja zelfs geheel omringen. De bindweefselmassa overheerscht hier, terwijl de eilandjes, verdeeld in grootere of kleinere gedeelten, op den achtergrond treden. In verschillende eilandjes bevinden zich nog venae centrales, die niet verwijd zijn en wier wand niet verdikt is. De centraal gelegen levercellen zijn over het algemeen zeer klein, terwijl het protoplasma fijn druppelig is. De kernen zijn van uiteenlopende grootte en somtijds zeer zwak gekleurd. De levercellen liggen niet in duidelijk balkverband, doch meestal afzonderlijk en op eenigen afstand van elkaar. De ruimten daartusschen bevatten geen bloed, doch meestal een wolkige, vlekke en hier en daar zelfs draderige massa, waarin enkele platte cellen, welke meestal op eenigen afstand van de levercellen gelegen zijn. Bovendien zijn in deze „tusschenstof” een wisselend aantal kleine ronde cellen aanwezig. Soms kan de afstand tusschen de levercellen zeer groot worden en lijkt het alsof de verkleinde levercellen, welke er dan vaak afgeknabbeld uitzien, rondrijven in deze „tusschenstof”. Ook treden, naast de platte endotheelcellen, spoelvormige cellen op, die dan eveneens temidden van de vezels kunnen liggen. In andere eilandjes of gedeelten van eilandjes wordt deze sterke verkleining der levercellen niet altijd gevonden en ziet men in de ruimten tusschen de levercellen ook wel bloed optreden, dat dan doorgaans gehaemolyseerd is. Meestal echter bevatten de capillairen of de daaraan beantwoordende ruimten geen bloed,



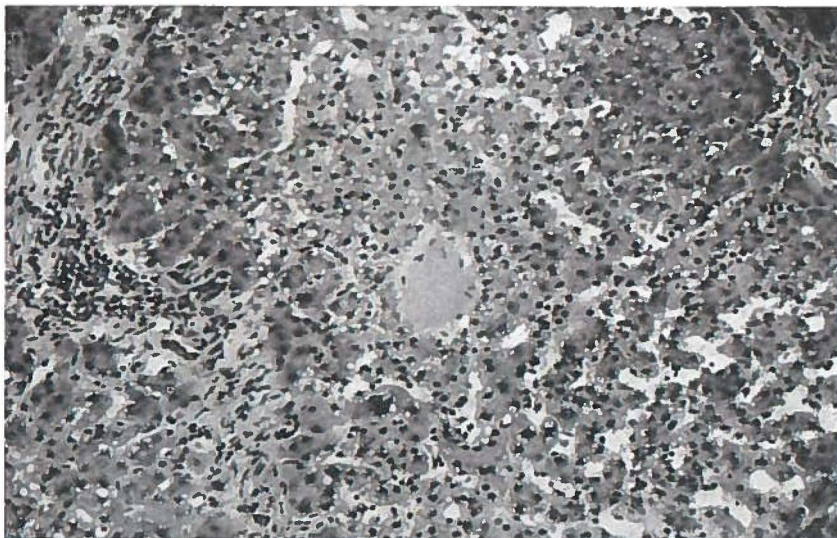
Afb. 14. Microphoto van de lever van geval VIII, vergrooting 125 maal. Haematoxyline-eosine.

Sterke toeneming van bindweefsel, welke volkomen op die bij een levercirrhose van Laënnec gelijk.

maar wel kleine ronde cellen. Deze ruimten zijn over het algemeen in de periphere gedeelten wijder dan in de centrale. Eigenaardig is het, dat deze leegge „capillairen” zelden duidelijke wandcellen bezitten en meestal door een licht-rose gekleurde zône van de levercellen afgescheiden zijn. In weer andere gebieden is deze zône duidelijk vezelig en kunnen de lumina der capillairen bijna geheel verdwenen zijn.

In verschillende subcapsulair gelegen gedeelten der eilandjes of resten ervan, die rondom omgeven zijn door bindweefsel, kan men geen venae centrales meer vinden en is het niet geheel duidelijk of men met een regenererend dan wel met een verdwijnend eilandje te doen heeft. Meestal zijn in deze „pseudo-eilandjes” de levercellen fijn- tot grofdruppelig gedegenereerd en zijn de kernen vaak in regressie. De structuur der capillairen in deze „pseudo-eilandjes” is meestentijds normaal.

Ook in het centraal gelegen leverweefsel vinden we een onregelmatige bindweefselvermeerdering. Zie afb. 14. De venae centrales hebben meestal

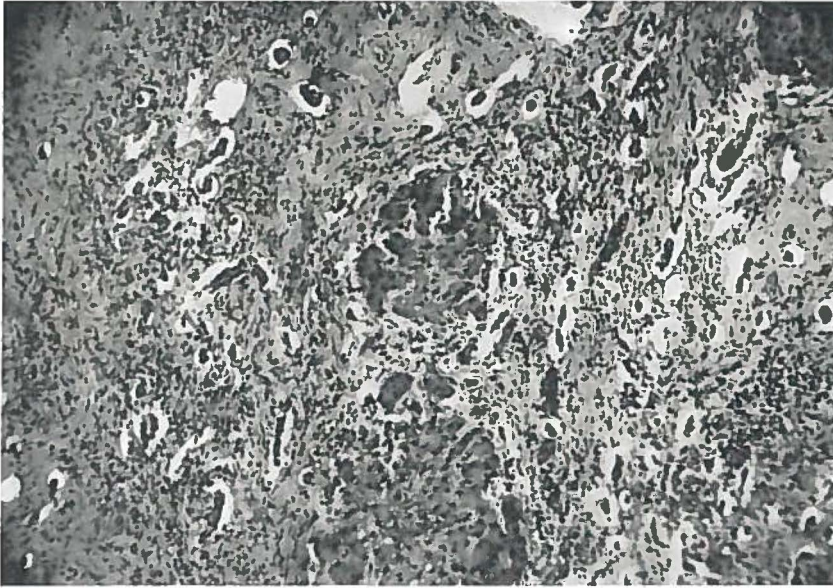


Afb. 15. Microphoto van de lever van geval VIII, vergrooting 125 maal. Haematoxyline-eosine.

Licht verwijde centrale vene zonder toeneming van bindweefsel in den wand.

geen verdikte wanden, doch kunnen wel iets te wijd zijn. Zie afb. 15. Ook hier maken de levercellen, in de centrale gedeelten der eilandjes duidelijker dan in de periphere, een te kleinen indruk en bevat het protoplasma vele fijne of grovere druppels.

De kernkleuring is vaak zeer zwak en kan zelfs geheel ontbreken. De levercellen liggen afzonderlijk of bij groepjes van twee, ten hoogste drie, verspreid en zijn vaak omgeven door een smalle zône van fijne vezels, terwijl overigens de „tusschenstof” egaal rose of vlekkelig is en deze meestal eenige kleine ronde cellen bevat. Bijna nergens ziet men duidelijke wandcellen, doch de betrekkelijk weinig voorkomende endotheelcellen zijn op eenigen afstand van de levercellen gelegen, midden in de wolkige „tusschenstof”. Soms krijgt men meestal peripheer gelegen, vrij duidelijke, met bloed gevulde capillairen te zien, doch ook hier worden de levercellen meestentijds door een smalle zône van fijne vezels omgeven. In die gebieden, waar de „tusschenstof” minder wolkachtig is, maar draderiger of vezeliger wordt, zijn de levercellen nog op grooter afstand van elkaar verwijderd en zijn zij vaak kleiner en hoekiger dan reeds het geval was. Ook treden in deze gebieden kleine of groote infiltraatjes van kleine, donkere ronde cellen op en kan soms ongemerkt aansluiting optreden bij het reeds vermelde bindweefsel. Dit bindweefsel gedraagt zich topografisch vrij willekeurig; nu eens



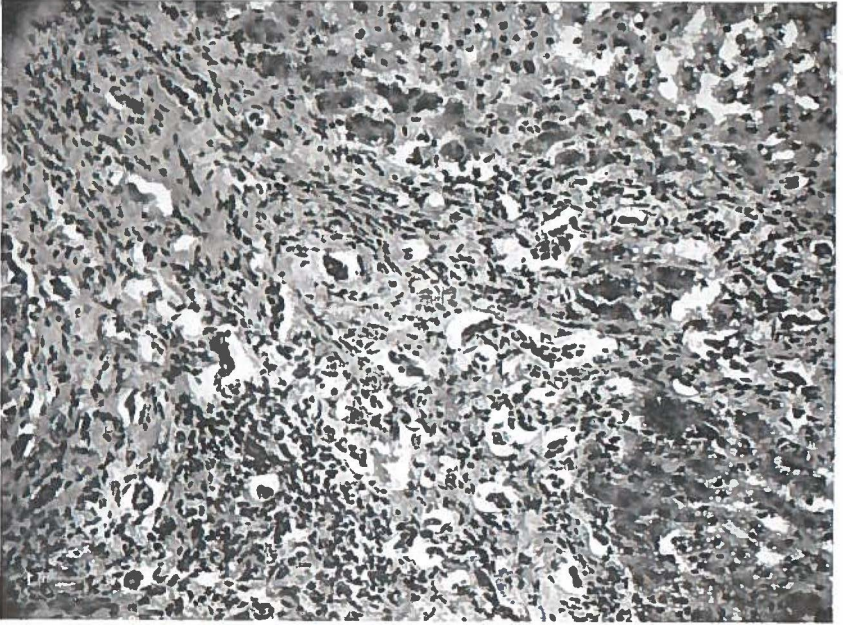
Afb. 16. Microphoto van de lever van geval VIII, vergrooting 125 maal. Haematoxyline-eosine.

Sterke onregelmatige toeneming van bindweefsel; „woekering van galcapillairen”.

treedt het op als straalvormige uitloopers van een driehoekje van Kiernan, dan weer ontstaat het in éénzijdige aansluiting aan een vena centralis, of vormt het een verbinding tusschen een driehoekje van Kiernan en een vena centralis. Doch veelal schijnt het onafhankelijk van de espaces-portes of van de venae centrales geheel willekeurig in het eilandje te kunnen ontstaan. Zie afb. 16. In het bindweefsel vindt men, naast enkele losliggende levercellen of groepjes van levercellen, uitgebreide infiltraten van ronde cellen en zgn. galgangwoekeringen. Zie afb. 17. Ook komt vorming van nieuwe bloedvaten voor. De espaces-portes zijn verbreed en vrij sterk geïnfilteerd met kleine, donkere, ronde cellen. Zij bevatten vele zgn. galgangwoekeringen.

Bij de kleuring volgens Van Gieson overheerscht een onregelmatige bindweefseltoeneming. Zie afb. 18. Deze vermeerdering van bindweefsel is op vele plaatsen annulair. De meeste centrale venen toonen een volkomen normaal aspect. De smalle, atrophische levercellen worden door zeer fijne, roode vezeltjes omgeven, zoowel in de centra als in de peripherie der eilandjes. In het bindweefsel komen zeer veel zgn. galgangwoekeringen en ook nieuwgevormde bloedvaten voor.

Met behulp van Bielschowsky-paeparaten ziet men een enorme toeneming van bindweefsel. Sommige levergedeelten bestaan nog slechts uit



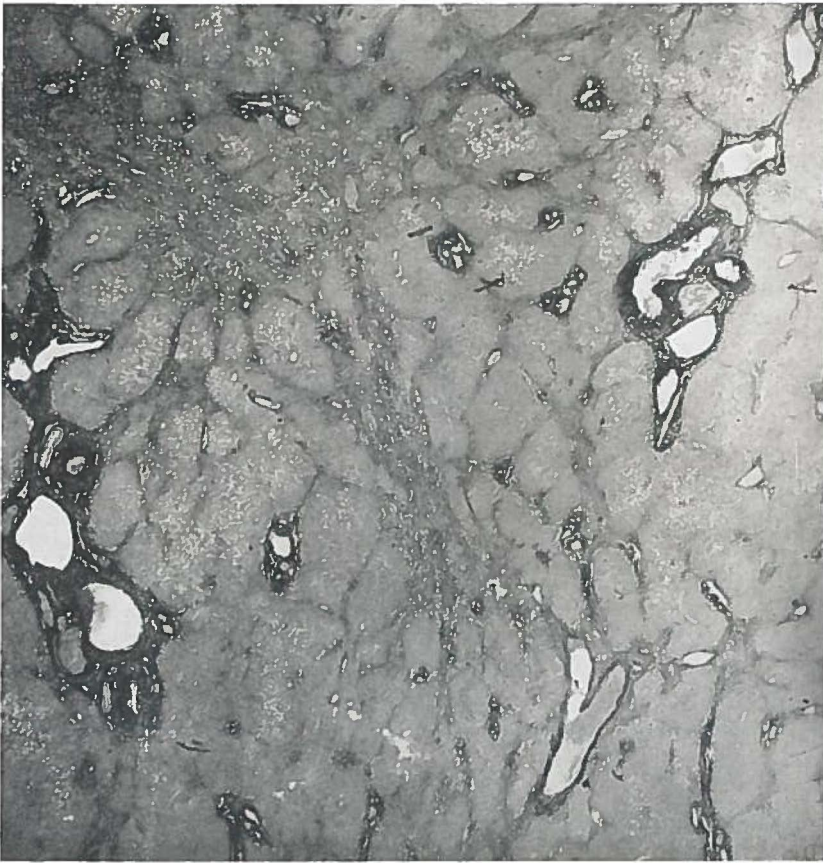
Afb. 17. Microphoto van de lever van geval VIII, vergroting 125 maal. Haematoxyline-eosine.

„Galgangwoekeringen” en infiltraten van kleine ronde cellen in het nieuwgevormde bindweefsel. De levercellen zijn klein, het protoplasma is fijndruppelig. Rechts boven: „aanvreting” van de levercellen.

bindweefsel, daar het leverparenchym geheel verdwenen is. De centrale venen zijn meestal normaal. In verschillende eilandjes en pseudo-eilandjes bestaat een duidelijke hyperplasie en hypertrophie der tralievezels. Deze vezels omgeven de atrophische levercellen. Zij bezitten soms een duidelijke neiging evenwijdig met elkander te verlopen. Men krijgt den indruk, dat deze vezelvorming onder locale invloeden plaats grijpt, want er is geen sprake van een vezeltoeneming in het centrum der eilandjes, noch van een vezelvorming van de bindweefselbanden uit.

Bij elastine-kleuring ziet men sterke elastose; vooral subcapsulair.

Samenvatting: Deze 51-jarige vrouw lijdt sinds 6 jaren aan m. Basedowii, blijkens hartkloppingen, vermagering, zweeten, exophthalmus, struma en het hooge percentage der grondstofwisseling. Het laatste



Afb. 18. Microphoto van de lever van geval VIII, vergrooting 12 maal. Van Gieson kleuring.

Sterke woekering van bindweefsel, waardoor hier en daar treffende gelijkenis met een annulaire cirrhose. De centrale venen zijn niet verwijd en toonen weinig of geen toeneming van bindweefsel in den wand. (vergelijk met afb. 15)

jaar vertoont ze verschijnselen van insufficiëntia cordis. Sindsdien heeft zij ook een wisselende geelzucht, terwijl de ontlasting stopverfkleur heeft en zeer frequent is. Zij overlijdt plotseling, één dag nadat een gedeelte der schildklier chirurgisch is weggenomen.

De lever weegt 930 gram. De randen zijn scherp en de linker leverkwab is tot een slap, plat lapje geworden. Het oppervlak is fijn gegranuleerd. Microscopisch is de kapsel sterk gegolfd. Onder de kapsel bevindt zich een laag bindweefsel, waarin, naast infiltraten van kleine

ronde cellen, zgn. galgangwoekeringen, nieuwgevormde vaatjes en nog enkele resten van levercellen of levercelhalken gevonden worden. Van deze bindweefsellaag uit, dringen breede vezelbundels het dieper gelegen leverweefsel binnen of omringen eilandjes en gedeelten van eilandjes. Hierin zijn meestal de centrale venen terug te vinden, niet-verwijd en zonder verdikking van den wand. Ze liggen vaak midden in de eilandjes, doch ook soms geheel aan den rand. De meestal regressieve levercellen worden gescheiden door een wolkige, soms vezelige tussenstof, waarin, naast enkele kleine ronde cellen, cellen met worstvormige of ook wel spoelvormige kernen kunnen voorkomen. Is tusschen de levercellen de structuur der capillairen behouden gebleven, dan zijn deze meestal leeg of met gehaemolysceerd bloed gevuld en zijn de wandcellen duidelijk van de levercellen afge licht. In die gedeelten der eilandjes, waarin een centrale vene onthreekt, is de structuur der capillairen het best hewaard gebleven.

Ook in het centraal gelegen leverweefsel treedt een aanzienlijke, onregelmatige bindweefseltoeneming op. De centrale venen zijn iets te wijd, doch haar wand is niet verdikt. De levercellen zijn klein en bevatten fijndruppelig protoplasma. Zij worden gescheiden door eenzelfde, wolkige massa als in de subcapsulaire gebieden. Is de structuur der capillairen nog herkenbaar, dan worden de levercellen door een smalle zone van de lumina gescheiden. Over het algemeen zijn de levercellen op kleinen of grooten afstand van elkaar gelegen en treedt hij sterkere dissociatie een uitgebreide infiltratie van ronde cellen op. De wolkige massa ziet men geleidelijk in bindweefsel overgaan. Dit bindweefsel krijgt nu eens aansluiting bij een driehoekje van Kiernan, dan weer ontstaat het in éézijdige aansluiting aan een vena centralis, doch meestal wordt het geheel willekeurig in een eilandje gevormd. Het bevat, naast enkele resten van levercellen, vele kleincellige infiltraten en zgn. galgangwoekeringen. Ook treedt vorming van nieuwe vaten op.

De espaces-portes zijn verbreed en bevatten vele ronde cellen en zgn. galgangwoekeringen.

GEVAL IX. (S. 3109).

Anamnese. Het betreft een 54-jarige vrouw, die sinds 3 jaar lijdende is aan nervositeit en slapeloosheid. Vóór dien tijd had zij reeds last van erg beven der handen en voelde zij zich meestal vermoeid. In de laatste 5 maanden

den zijn de hartkloppingen, waaraan ze ook tevoren reeds leed, veel erger geworden. Het haar is nu sterk uitgevallen en de laatste maanden is ze sterk vermagerd. Ze is den laatsten tijd bedlegerig wegens kortademigheid.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een nerveuze vrouw, welke geen ernstig zieken indruk maakt. Het lichaamsgewicht bedraagt 67,8 kg. De huid is warm. Er bestaat licht oedeem aan de onderbenen. De huid toont lichte dermatographie. De pols is frequent, 96, irregulair, inaequaal en matig gevuld. De bloedsdruk bedraagt 190/90. Het hoofdhaar is gedeeltelijk uitgevallen. Oogsymptomen, kenmerkend voor de ziekte van Basedow, ontbreken. Het hart blijkt, zoowel naar links als naar rechts, ver-groot te zijn. De harttonen zijn zuiver. Het electrocardiogram toont een regelmatig rythme. De grondstofwisseling bedraagt 80 % \pm .

De longen toonen geen afwijkingen. De lever is even te voelen. In de urine is een weinig eiwit en glucose aanwezig. Het sediment bevat veel leucocyten.

Patiënte maakt een angina door, waarvan ze geneest. Ook herstelt zij van haar hlaaskwaal. Dan echter, nadat zij een etterige tandvleeschontsteking heeft gekregen, overlijdt zij plotseling en onverwacht.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. 16 uren na den dood wordt obductie verricht. De diagnose in de sectiekamer luidt:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Dilatatio m. cordis.

Haemorrhagiae endocardii.

Degeneratio parenchymatosa renum.

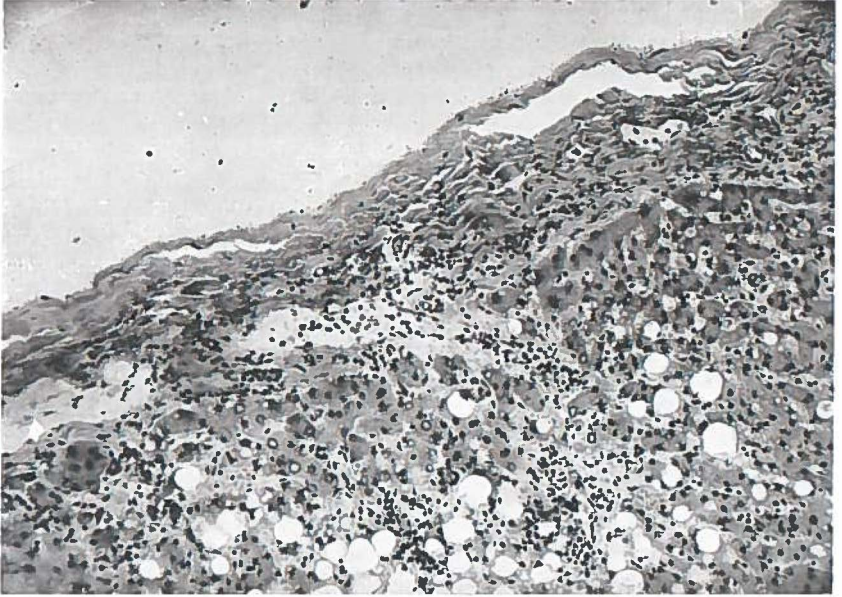
Infarctus lienis inveteratus.

Bij macro- en microscopisch onderzoek van de voornaamste afwijkingen wordt het volgende gevonden: lijk van een regelmatig-gebouwde vrouw in zeer goeden voedingstoestand. Geen icterus, geen cyanose, geen oedemen.

Het hart is grooter dan de vuist en weegt 435 gram. De zeer stompe punt wordt door de beide kamers gevormd. De hartspeer is niet goed samenge-trokken. De mitralis is voor drie, de tricuspidalis voor ruim drie vingers doorgankelijk. Beide kamers en beide boezems zijn gedilateerd. Alle kleppen zijn gaaf. Onder of in het endocard van linker en rechter kamer bevinden zich zeer vele, zoowel kleine als groote, versche bloedingen. De wand van de linker kamer is 10 mm., die van de rechter kamer 5 mm. dik. De krans-slagaderen loopen licht geslingerd en toonen aan den binnenkant van haar wand enkele geelwitte verhevenheden. Bij microscopisch onderzoek blijkt de dwarse streping van de spiervezels tamelijk onduidelijk te zijn.

De milt weegt 120 gram. In de milt bevindt zich een anaemisch infarct, ter grootte van een hazelnoot. Het is omgeven door een zoom van bind-weefsel, waarin, bij histologisch onderzoek, lymphocyten en bloedpigment worden gevonden.

De schildklier is vergroot; de rechter kwab iets meer dan de linker. De oppervlakte is licht hobbelig. Op de doorsnede is het weefsel geelbruin, vast, weinig colloïdhoudend. Het histologische beeld toont de typische kenmerken van de schildklier bij den lijder aan de ziekte van Basedow. Het epitheel der



Afb. 19. Microphoto van de lever van geval IX, vergrooting 140 maal. Haematoxyline-eosine.

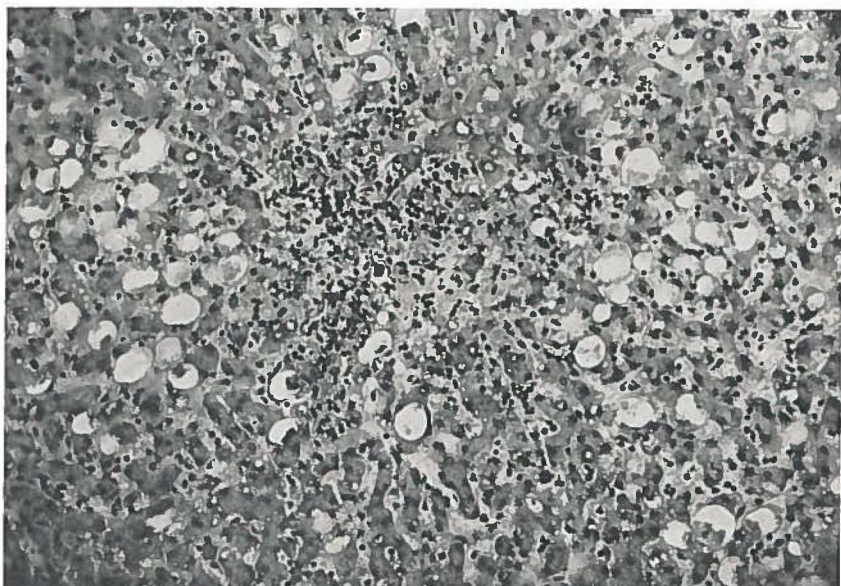
De kapsel lijkt verdikt. Het bindweefsel onder de kapsel is met kleine donkergekleurde cellen geïnfilteerd. Hier en daar leverceldissociatie. Fijn- tot grof-druppelige vervetting der levercellen. De wandcellen zijn even van de levercellen afgelicht.

follikels is voor het grootste gedeelte hoog cilindrisch en ligt hier en daar in de grootere follikels in ingestulpte plooiën. Het colloïd kleurt zich slecht en vele blaasjes zijn leeg. In het struma, dat plaatselijk vrij sterk ontwikkeld is, bevinden zich vrij veel lymphocyteninfiltraten.

De rand van de lever reikt in de mediaanlijn 12 c.m. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni en verdwijnt in de medio-claviculairlijn onder den ribbeboog. Het gewicht bedraagt 1420 gram. De oppervlakte is glad. De consistentie is tamelijk vast. De kleur is geelbruin. Op doorsnee is de leverteekening vrij duidelijk. De breekbaarheid is vergroot.

De kapsel is niet gegolfd. In de subcapsulaire laag vindt men hier en daar kleine en groote infiltraten van kleine, donkere, ronde cellen. Zie afb. 19.

Het leverparenchym, dat subcapsulair gelegen is, toont bij Soedan III-kleuring een uitgebreide, fijn- tot grofdruppelige vervetting aan de periferie der eilandjes. De capillairen in deze laatste zijn over het algemeen zoowel centraal als peripheer, vrij wijd, zoodat men sommige gebieden aantreft, waarin de levercellen op grooten afstand van elkaar zijn gelegen. Zij



Afb. 20. Microphoto van de lever van geval IX, vergroting 140 maal. Haematoxylineeosine.

Kleincellige infiltraten om enkele resten van levercellen met duidelijke vezelvorming. De capillairen zijn licht verwijd en gevuld met een wolkachtigen, plekkerigen of soms draderigen inhoud, terwijl de endotheelcellen afgelicht zijn. Fijn- tot grofdruppelige vervetting der levercellen.

worden dan gescheiden door wijde ruimten, welke gedeeltelijk met bloed gevuld zijn en hier en daar duidelijk waarneembare wandcellen bezitten. De levercellen welke in deze gebieden liggen, zijn meestal klein, afgerond of kantig van vorm. In de tusschenruimten vindt men, behalve het reeds vermelde bloed, ook nog enkele kleine ronde cellen. In de dieper gelegen deelen van de lever zijn de venae centrales over het algemeen iets te wijd, evenals de overige capillairen. Men vindt er zelden bloed in, doch meestal een wolkachtige massa en een wisselend aantal ronde cellen en enkele endotheelcellen. Deze laatste liggen meestal op eenigen afstand van de levercellen en worden van deze gescheiden door dezelfde wolkachtige massa als in de capillairen. De levercellen kunnen zoowel in de centrale als in de periphere deelen der eilandjes in lichte mate gedissocieerd zijn. Zij zijn vaak door een rose zône omgeven, welke dan meestal ongemerkt overgaat in de beschreven „tusschenstof”. Soms kunnen de levercellen meer dan een celafstand uit elkaar komen te liggen. De „tusschenstof” wordt dan meer draderig. In deze gebieden vervagen verschillende levercellen tot rose schimmen, om vervolgens te

verdwijnen. Bovendien vindt men er een vermeerdering van donker gekleurde cellen. Zie afb. 20.

Meestentijds maken de nog aanwezige levercellen een regressieven indruk. Het protoplasma bevat fijne tot grove druppels; de kernen zijn ongelijk van grootte, kunnen pycnotisch of ook wel schuimig gedegeneerd zijn.

Het bindweefsel in de espaces-portes is iets verhoogd en bevat wisselende infiltraten van ronde cellen. Zgn. galgangwoekeringen komen constant, doch in slechts matige hoeveelheden, voor.

Bij kleuring met Soedan III is vrij sterke grofdruppelige, zoowel periphere als centrale vervetting te zien.

Praeparaten volgens Bielschowsky toonen aan, dat onder de kapsel hier en daar vezelvorming plaats heeft gevonden. Verder vindt men duidelijke vezelvorming, uitgaande van de venae centrales of van de espaces-portes, doch daarnaast komen ook nieuw gevormde vezelbundels voor, die geheel willekeurig gelegen zijn. De vezels zelf zijn slechts weinig verdikt.

Samenvatting: Het betreft een 54-jarige vrouw, die waarschijnlijk reeds 3 jaar lijdende is aan de ziekte van Basedow en de volgende verschijnselen vertoont. Zij is nerveus, heeft tremores, transpireert, vertoont struma en vermagering. Zij sterft, nadat zij een angina heeft doorgemaakt, onder de verschijnselen van een nieuwe infectie in de mondholte, aan een acuten hartdood. Pathologisch-anatomisch vindt men een miltinfarct en parenchymatens gedegeneerde nieren.

De lever weegt 1420 gram. De oppervlakte is glad. De consistentie is vrij vast. De kleur is geelbruin. De leverteekening is vrij duidelijk.

Microscopisch blijkt de kapsel glad te zijn. Onder de kapsel wordt een dun laagje bindweefsel gevonden, waarin infiltraten van ronde cellen en geïsoleerd liggende levercellen of groepjes van levercellen. Zoowel subcapsulair als verspreid door het geheele orgaan vertoont het leverparenchym een fijn- tot grofdruppelige vettige onttaarding. De centrale venen zijn iets verwijd en de wand is soms iets verdikt. In de andere capillairen, die ook steeds te wijf zijn, wordt zelden bloed gevonden, doch treedt een wolkachtige, soms draderige massa op, temidden waarvan ronde cellen liggen. De endotheelcellen zijn meer of minder van de levercellen afge licht. In enkele kleine, willekeurige gebieden zijn de levercellen sterk gedissocieerd en worden zij gescheiden door een vezelige massa, waarin eveneens cellen voorkomen. Het periportale bindweefsel is matig verbreed en bevat steeds zgn. galgangwoekeringen, doch niet in overmatige hoeveelheden, terwijl er ook infiltraten van ronde cellen in worden aangetroffen.

GEVAL X. (S. 3401).

Anamnese. Deze 48-jarige vrouw is sinds eenige maanden bij haar huisarts onder behandeling wegens de ziekte van Basedow. Zij heeft de volgende klachten: frequente pols, haaruitval, zweeten, diarrhee. Weliswaar is het gewicht van de sterk vermagerde patiënte den laatsten tijd 14 pond toegenomen, maar zij blijft sukkelen. Ook psychisch is zij abnormaal en zij spreekt af en toe wartaal. In de urine zijn geen afwijkingen gevonden. De pols is frequent en onregelmatig. De voedselopneming is slecht en patiënte is zeer onrustig.

Klinische gegevens. Bij opneming in het ziekenhuis constateert men: een gejaagde, onrustige vrouw, met tremor. Zij klaagt over hartkloppingen; is erg mager en verward. Er bestaat een duidelijke struma, zonder geruischen en zonder frémissement. De oogen toonen geen typische verschijnselen van de ziekte van Basedow. De temperatuur is verhoogd tot 39°. De pols is frequent, 148, regulair, celer. De hloedsdruk bedraagt 160/90; de ademhaling 32. Het hart is iets naar links vergroot. De tonen zijn zuiver. De longen toonen geen afwijkingen. De reflexen zijn levendig. De urine bevat veel eiwit (8 pro mille) en veel urobiline; in het sediment bevinden zich leucocyten en erythrocyten. Het ureumgehalte in het bloed bedraagt 2,08 gram per liter. Het keukenzoutgehalte in het bloed is sterk verhoogd (7,36 gram per liter). Eenige dagen later stijgt de temperatuur tot 40°. De grondstofwisseling bedraagt 50 % +; de alkalireserve 36 vol. %. Daar de acidose, ondanks insulinetoediening, blijft voortduren, wordt een infuus van citras natricus toegediend. Patiënte wordt comateus — de alkalireserve bedraagt nu 70 % (normaal); het ureumgehalte 1,8 gram per liter — en overlijdt een week na opneming in de kliniek.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. De obductie wordt 12 uur post mortem verricht. Men stelt de volgende diagnosis anatomica:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Glomerulonephritis acuta.

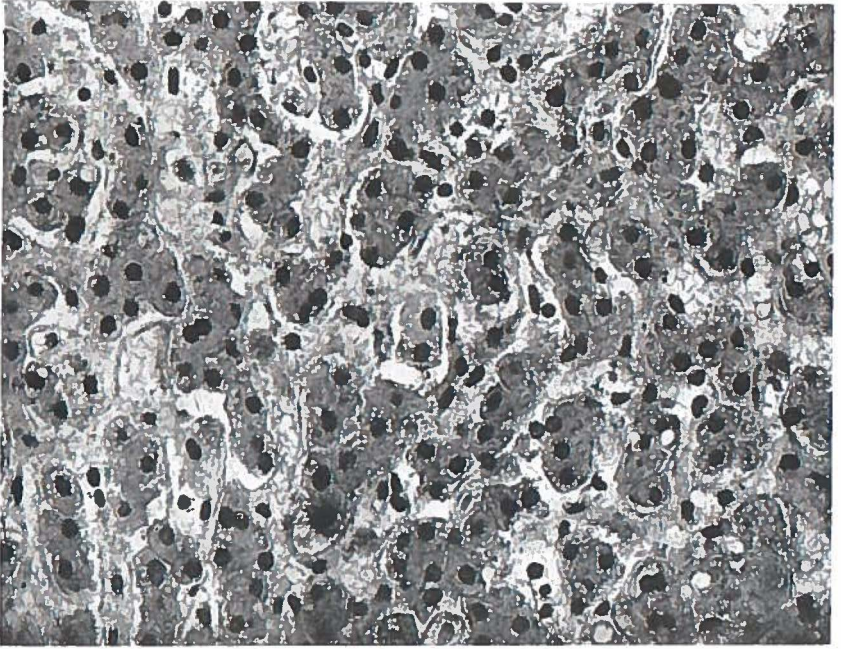
Pyelitis.

Hier volgt een verslag van de afwijkingen, hij macro- en microscopisch onderzoek gevonden, in hart, nieren, schildklier en lever.

Het lijk van de regelmatig gebouwde vrouw van middelharen leeftijd toont noch icterus, noch cyanose, noch oedemen. Aan den hals is in de schildklierstreek een zwelling te zien.

Het hart weegt 295 gram en is goed samengetrokken. De mitralis is doorgankelijk voor twee, de tricuspidalis voor drie vingers. De kleppen zijn gaaf. De hartspier, welke links een dikte van 9 mm. en rechts van 3 mm. heeft, is bleekrood en troebel. De kransslagaderen zijn niet geslingerd, hebben een wijd lumen en zijn aan den binnenkant glad en gaaf. Bij microscopisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

De nieren wegen 370 gram. De kapsel laat vrij moeilijk los. De oppervlakte is donkerrood van kleur, met honte spikkeling. Op de sneevlakte is de grens



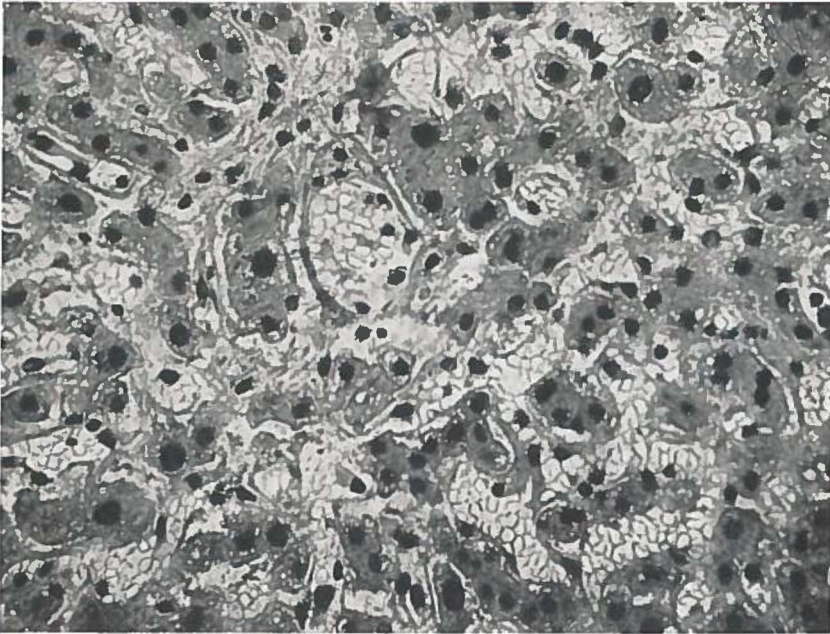
Afb. 21. Microphoto van de lever van geval X, vergroting 240 maal. Haematoxyline-eosine.

Dissociatie van de levercellen. Deze zijn wat grillig van vorm, soms als „aangevreten” of „ingedeukt”. Zeer wijde capillairen gevuld met gehaemolyseerde bloedlichaampjes. Tusschen capillairwand en levercellen is vrijwel overal een smalle lichte zône aanwezig.

tusschen schors en merg onscherp, de schors lijkt hier en daar wat verbroed. De schorsteekening is onduidelijk. De glomeruli zijn als kleine, verheven, grijze puntjes met het bloote oog te zien. De breekbaarheid van het nierweefsel is vergroot. De nierbekkens hebben een rood geïnjecteerd slijmvlies, doch geen abnormalen inhoud. De ureteren zijn niet verwijd.

Bij histologisch onderzoek blijkt, dat de glomeruli groot en gezwollen zijn. De verdeeling der kernen is onregelmatig en er is een duidelijke vermeerdering van polynucleaire leucocyten. Op sommige plaatsen zijn ook om de glomeruli exsudaatcellen opgehoopt. In vele kapsels van Bowman bevindt zich een eiwithoudende vloeistof, waarin zich vaak enkele afgestooten gezwollen epitheelcellen bevinden. De epitheelcellen der nierkanaaltjes, waarin zich vrij veel cylinders bevinden en hier en daar ook erythrocyten, zijn troebel gezwollen. In de rechte huizen is het epitheel gedeeltelijk gesquameerd.

De *schildklier* is vergroot. De oppervlakte is niet hobbelig. Op de snee-



Afb. 22. Microphoto van de lever van geval X, vergrooting 220 maal. Haematoxyline-eosine.

Grillig gevormde levercellen op grooten afstand van elkaar gelegen. Ongelijke grootte der kernen, fijndruppelig protoplasma. De capillairen zijn sterk verwijd, hun wand is vezelig verbreed. Op het snijpunt der pijlen een endotheelcel, welke duidelijk kernverval toont. Tusschen capillairwand en levercellen bevindt zich overal een lichte zône. De roode bloedlichaampjes in de capillairen zijn gehaemolyseerd.

vlakke is het bleekbruine schildklierweefsel vast en tamelijk arm aan colloïd. Knobbels of cysten ontbreken.

Bij microscopisch onderzoek blijken de follikels zeer ongelijk van grootte te zijn. De epitheelcellen zijn voor het grootste gedeelte cilindrisch en soms licht, soms donker gekleurd. Hier en daar is het epitheel gedesquameerd. Sommige groote follikels toonen aan den binnenkant uitpuilende plooien. Plaatselijk zien we sterke vermeerdering van hindweefsel. In sommige partijen zijn de follikels zeer klein en bevatten ze geen colloïd. Verspreid worden tusschen de follikels lymphocyten-infiltraatjes aangetroffen.

De rand van de lever reikt in de mediaanlijn 8 c.m. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni en verdwijnt in de rechter mamillairlijn onder den ribbenboog. De lever is klein en weegt 1150 gram. De oppervlakte is glad, de rand tamelijk scherp, de consistentie wat verlaagd. De kleur is roodbruin. Op het sneevlak zien we een niet erg duidelijke teekening. We vinden roode puntjes en streepjes in een bruinrood veld, terwijl in talrijke gebieden min of meer uitgebreide, onregelmatige, donkergele vlekken te zien zijn.

Bij microscopisch onderzoek van de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes blijkt de kapsel glad te zijn. In de subcapsulaire gebieden wordt men getroffen door een zeer sterke verwijding der capillairen, welke somtijds centraal in de eilandjes gelegen is, doch ook herhaaldelijk overwegend peripheer wordt gevonden. Men vindt dan kleine, grillig gevormde levercellen, die soms in balkverband liggen, doch meestentijds sterk gedissocieerd zijn. Zie afb. 21. De levercellen bevatten fijn- tot grofdruppelig protoplasma, terwijl de kernen ongelijk van grootte zijn. Ze worden omgeven door een lichtroze zône, welke duidelijk afsteekt tegen het bloed, dat hier en daar in de capillairen aanwezig is. De tusschen de levercellen gelegen ruimten zijn wijd en met gehaemolyseerd bloed gevuld, terwijl ook eenige kleine ronde cellen daarin voorkomen. Ze worden begrensd door een vezelig-lijkenden wand, waarin duidelijk wandcellen te zien zijn. Deze cellen worden dan door de bovenbeschreven ruimten van de levercellen gescheiden. De venae centrales zijn niet verwijd en de wand is niet verdikt. Opvallend is daarentegen de sterke verwijding der capillairen in de eilandjes, welke men slechts op bepaalde plekken aantreft. Zie afb. 22. De sterkste verwijdingen komen wat meer intermediair of peripheer voor. Meestal bevatten de capillairen gehaemolyseerd bloed en enkele kleine, ronde cellen. Zij bezitten duidelijk waarneembare wandcellen, welke bijna overal op eenigen afstand van de, ook hier gedissocieerde, levercellen gelegen zijn. De ruimte tusschen den wand van de capillairen en de levercellen is opgevuld met een lichtroze massa, waarin geen cellen te vinden zijn.

De levercellen zijn hier grillig van vorm. Zij liggen solitair of in groepjes van twee, ten hoogste drie cellen, ver van elkaar. Het protoplasma is fijn- tot grofdruppelig en de kernen hebben zeer verschillende grootte, terwijl sommige in kruimels zijn uiteen gevallen.

Hier en daar wordt men getroffen door kleine infiltraatjes van ronde cellen, welke geheel willekeurig gelegen zijn. Deze ophoopingën bestaan uit cellen met ronde of meer ovale kernen, welke dan meestal om resten van levercellen gegroepeerd zijn. De espaces-portes toonen een geringe bindweefseltoeneming, zeer matige infiltraten van roode cellen en lichte zgn. galgangwoekeringen.

Bij kleuring met Soedan III vindt men geringe fijn- en grofdruppelige, zoowel centrale als periphere vetophoopingën.

In de Van Gieson-paeparaten vindt men subcapsulair eenige toeneming van bindweefsel. De venae centrales zijn haast niet verwijd en haar wand is niet verdikt. Vooral in de intermediaire en periphere gedeelten der eilandjes zijn de capillairen duidelijk verwijd. In deze gebieden worden enkele fijne vezels om de levercellen gevonden.

Bij kleuring volgens Bielschowsky ziet men, dat over het algemeen het netwerk van de tralievezels behouden is. Er is een geringe vezelvorming, van enkele espaces-portes of centrale venen uit, te bespeuren. De tralievezels zijn tegen de levercellen aan gelegen.

Elastine-kleuring toont geringe toeneming van elastische vezels in de espaces-portes.

Samenvatting: Een vrouw van 48 jaar, die sinds een half jaar lijdende is aan ernstige m. Basedowii, blijkens struma, tachycardie, haaruitval, vermagering en verhoogd percentage van de grondstofwisseling, sterft na complicatie met pyelitis en glomerulo-nephritis onder zeer hooge koorts in coma. De lever weegt 1150 gram. De oppervlakte is glad. Op de doorsnede is de teekening minder duidelijk en vindt men roode puntjes in een bruinrood veld. Ook worden onregelmatig begrensde, donkergeel verkleurde plekken waargenomen.

Bij microscopisch onderzoek valt het op, dat in de subcapsulaire en meer naar binnen gelegen gedeelten de capillairen enorm wijd zijn. Meestentijds zijn zij met gehaemolyseerd bloed gevuld en door een homogene rose-gekleurde zône van de levercellen gescheiden. De sterkst gevulde en verwijde capillairen worden meer intermediair en peripheer aangetroffen, terwijl de centrale venen niet verwijd zijn. De capillairen hebben duidelijke wandcellen, welke op eenigen afstand van de levercellen gelegen zijn. In de lumina worden enkele kleine ronde cellen gevonden. De levercellen zijn grillig van vorm; zij zien er als aangevreten of ingedeukt uit. Zij liggen of solitair, of in groepjes van ten hoogste drie cellen op grooten afstand van elkaar. Het protoplasma is veelal fijndruppelig en de grootte der kernen is zeer wisselend. Verder vindt men, verspreid door de geheele lever heen, celinfiltraatjes in de omgeving van geheel of gedeeltelijk te gronde gegane levercellen. De espaces-portes toonen, behalve geringe infiltraten van kleine ronde cellen, weinig bijzonderheden.

GEVAL XI. (S. 3569).

Anamnese. Deze 51-jarige vrouw heeft sinds 2 jaar last van hartkloppingen, waarbij ze echter geen pijn heeft in de borst. Zij transpireert veel en in het laatste jaar is haar hals dik geworden. Zij voelt zich erg nerveus en ook is zij erg vermagerd; haar gewicht nam af van 135 tot 111 pond. Zij is niet duizelig. Anderhalf jaar lang heeft patiënte Jozozout gebruikt. Een half jaar geleden is zij er mee opgehouden.

Klinische gegevens. Bij onderzoek blijkt de vrouw zeer nerveus te zijn. De handen beven. Er bestaat gering oedeem aan de beenen. De pols is frequent, 100, onregelmatig en wisselend van vulling. De huid is warm en toont een sterke labiliteit der vaten. De beharing van het hoofd is normaal. Oogsymptomen, kenmerkend voor de ziekte van Basedow, ontbreken. De schildklier is vergroot, vast en hobbelig. Het hart is zoowel naar links als

naar rechts iets vergroot. De longen zijn normaal. De lever is 2 c.m. onder den ribbenhoog te voelen.

De hasale stofwisseling hedraagt 53 %+. Op de Roentgenfoto is het hart iets vergroot. Het electrocardiogram toont het bestaan van atriumfibrillaties. De proef van F i e s s i n g e r geeft als resultaat:

1 : 85 cc. :	38.5 %	=	3.27 gram.
2 : 160 cc. :	28.7 %	=	4.59 gram.
3 : spoor	—		—
4 : spoor	—		—

Uitgescheiden hoeveelheid galaktose 7.86 gram.

Na belasting met 50 gram glucose vindt men de volgende waarden:
I (nuchter): 0,067; II: 0,175; III: 0,140; IV: 0,119; V: 0,036; VI: 0,061.

Onder den invloed van de behandeling met jodium daalt de grondstofwisseling. Tengevolge van een angina follicularis verergert de toestand en overlijdt patiënte, na eenige dagen in coma te hebben verkeerd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. De sectie wordt 14 uur post-mortem verricht. Na de obductie wordt de diagnose gesteld:

Struma Basedowifcata (Joso).

Endocartis chronica valvulae mitralis.

Dilatatio atrii sinistri.

Hypertrophia ventriculi dextri cordis levis.

Oedema pulmonum.

Een uitvoerig verslag van de uitkomsten bij het macro- en microscopisch onderzoek van het hart, de schildklier en de lever moge hier volgen.

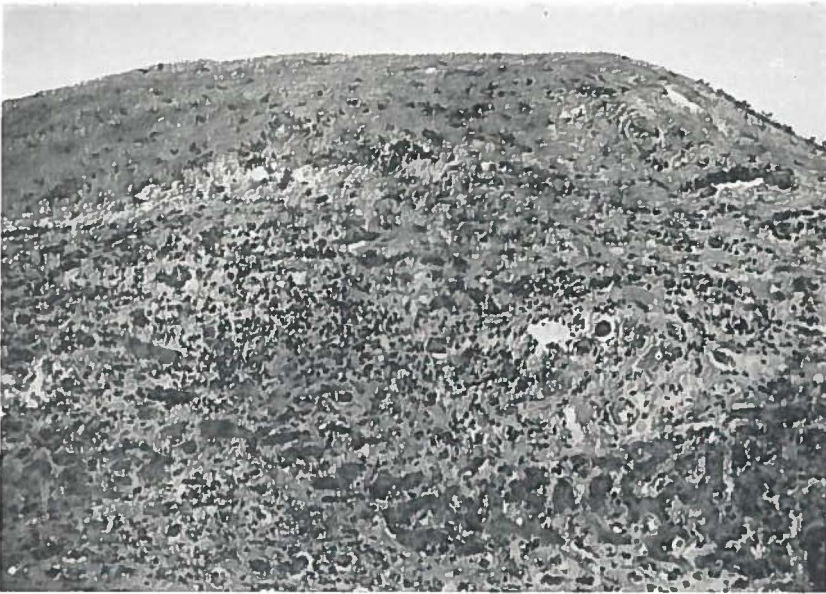
Lijk van een normaal-gebouwde vrouw, in vrij goeden voedingstoestand. Geringe exophthalmus; geringe oedemen; geen icterus.

Het hart heeft de grootte van de vuist en weegt 280 gram. De punt is scherp en wordt door de beide ventrikels gevormd. De mitralis is voor bijna twee, de tricuspidalis voor ruim drie vingers doorgankelijk. De sluitingsrand van de v. mitralis is verdikt en de vrije rand is verdwenen; de klep is geschrompeld en de chordae tendinae zijn verdikt en verkort. De overige kleppen zijn gaaf. Het linker atrium is duidelijk gedilatceerd. De dikte van den spierwand bedraagt links 9 mm., rechts 3-4 mm. Op doorsnede is de hartspeer donkerbruinrood, iets trochel. Het foramen ovale is gesloten. De kransslagaderen toonen geen afwijkingen. Bij microscopisch onderzoek worden geen duidelijke afwijkingen gevonden.

De *schildklier* is helangrijk grooter dan normaal en weegt 70 gram. Op doorsnede is het vaste weefsel grijs van kleur en toont geen met het hloote oog zichtbare, met colloïd gevulde blaasjes.

Bij microscopisch onderzoek blijkt het epitheel van de follikels, waarin veelal geen, soms ook wel eosinophil colloïd aanwezig is, hoog cilindrisch te zijn. Hier en daar treft men afwijkende celstructuren aan met afwijkende hyperchromatische kernen. Tusschen de follikels, welke wisselend van grootte zijn, bevinden zich lymphocyteninfiltraten.

De *lever* reikt in de mediaanlijn 7 cm. onder het caudale uiteinde van het



Afb. 23. Microphoto van de lever van geval XI, vergrooting 125 maal. Haematoxyline-eosine.

De kapsel lijkt iets verdikt. Onder de kapsel ziet men een zeer sterke onregelmatige bindweefselwoekering, waarin hier en daar nog enkele, veelal misvormde levercellen liggen. Ook in de diepere lagen tusschen de levercellen is het bindweefsel vermeerderd.

corpus sterni en in de rechter mamillairlijn juist tot aan den ribbenboog. Deze is kleiner dan normaal en weegt 1000 gram. De oppervlakte is glad, de rand stomp. Op de doorsnee is het bruinroode weefsel troebel gezwollen. De teekening is vrij duidelijk. De consistentie is normaal. De breekbaarheid is verhoogd.

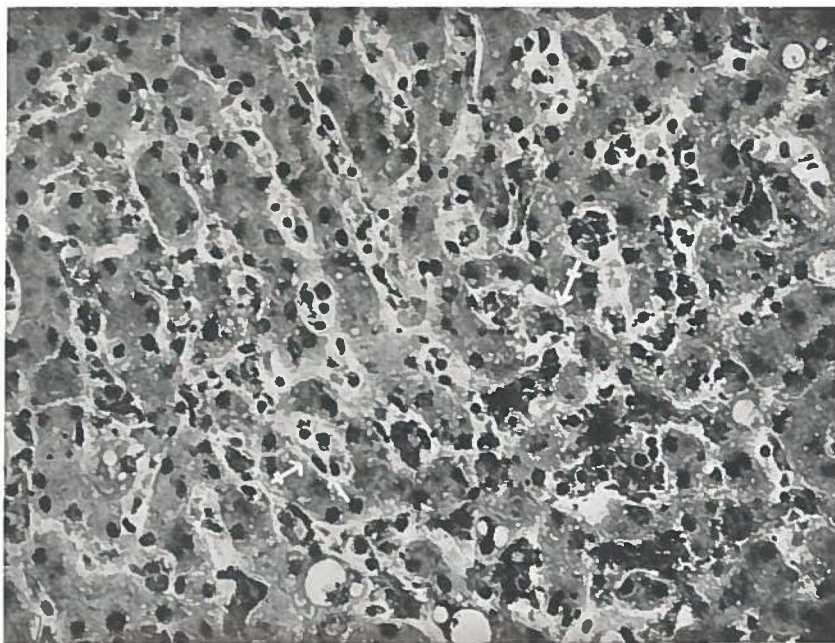
In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes worden de volgende afwijkingen gevonden. Onder de kapsel bevindt zich een strook bindweefsel, waarin zich verkleinde eilandjes of deelen van eilandjes bevinden. Hier en daar vindt men slechts groepjes van levercellen of losliggende levercellen, omgeven en doorgroeid met fijn vezelig bindweefsel. Zie afb. 23. De levercellen in deze gebieden zijn meestal klein, en toonen vele regressieve veranderingen. Het protoplasma is fijndruppelig; de kernen kleuren zich slecht of in 't geheel niet. De cellen zijn onregelmatig van vorm en hebben vaak uitgeholde zijden. Tusschen deze levercellen, die meestal los, soms ook in groepjes van 2 tot 3 in lossen samenhang met elkaar liggen, vindt men soms wijde, met bloed gevulde ruimten, waarin sporadisch duidelijk waarneembare wandcellen voorkomen. Ook kan het zijn, dat de tusschenruimte

niet uit bloed bestaat, doch uit een wolkachtige, soms fijnvezelige massa, waarin dan enkele platte cellen met worstvormige cellen voorkomen of ook wel losse cellen, welke alle op eenigen afstand van de levercellen liggen. Op andere plaatsen zijn de met bloed gevulde ruimten van de levercellen gescheiden door een wolkachtige, vezelige massa. Men kan in deze vezelige „tusschenstof” op verschillende plaatsen duidelijk zgn. galgangwoekeringen en spoelvormige cellen zien optreden, waardoor de gelijkenis met bindweefsel onmiskenbaar wordt. Geheele eilandjes of deelen ervan kunnen zoo langzamerhand verdwijnen en plaats maken voor een vezelachtig weefsel, waarin naast cellen met platte, worstvormige kernen, ook meer spoelvormige, bindweefselachtige cellen voorkomen. Verder wordt in dit nieuwgevormde „bindweefsel” een vermeerdering van de reeds genoemde infiltraten van ronde cellen en een uitgebreidere zgn. galgangwoekering gevonden. Ook is het opvallend, dat er vele holtetjes ontstaan met vaak gave cellen met kleine, platte kernen in den wand. Behalve de op lymphocyten gelijkende ronde cellen, komen ook veel cellen voor, welke een grootere, meer ovale licht-rose gekleurde kern bezitten, die arm is aan chromatine. De vezelvorming in deze gebieden is ongelijkmatig. De meeste vezels vindt men om de beschreven holtetjes, doch men treft ze ook wel om bijna te gronde gegane levercellen aan. De grondstof is hier echter ook nog vaak wolkachtig. Men krijgt den indruk, dat in de gebieden, die evenwijdig aan de kapsel loopen, de vezelvorming het sterkst is. Hier loopen de vezels in breede banden evenwijdig aan elkaar en aan de kapsel.

Meer naar binnen toe zijn de venae centrales over het algemeen weinig of niet verwijd. Soms vindt men in den wand een, meestal eenzijdige, geringe bindweefseltoeneming. De centrale venen zijn meestal leeg.

Voor al de centraal gelegen levercellen zijn iets te klein en bezitten bruin-korrelig pigment. Het protoplasma is veelal fijndruppelig, terwijl de kernen ongelijk van grootte zijn en vaak degeneratieve verschijnselen, zooals pycnose, hyperchromasie en vacuolisatie, toonen. De levercellen liggen los of in kleine balkgedeelten van 2 tot 3 cellen, die in geringe mate ten opzichte van elkaar gedissocieerd zijn. De celvorm is niet sterk „aangevreten”. De lumina der capillairen zijn, zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes wat verwijd. Soms vindt men nog resten van bloed, doch meestal ontbreken deze. Wel vindt men kleine ronde cellen. Platte endotheelcellen in den wand komen weinig voor. In verschillende gebieden zijn de levercellen omgeven door een fijne zône van een licht-rose gekleurde stof. Tusschen den wand der capillairen en de levercellen ligt dan deze fijne begrenzing. Zie afb. 24.

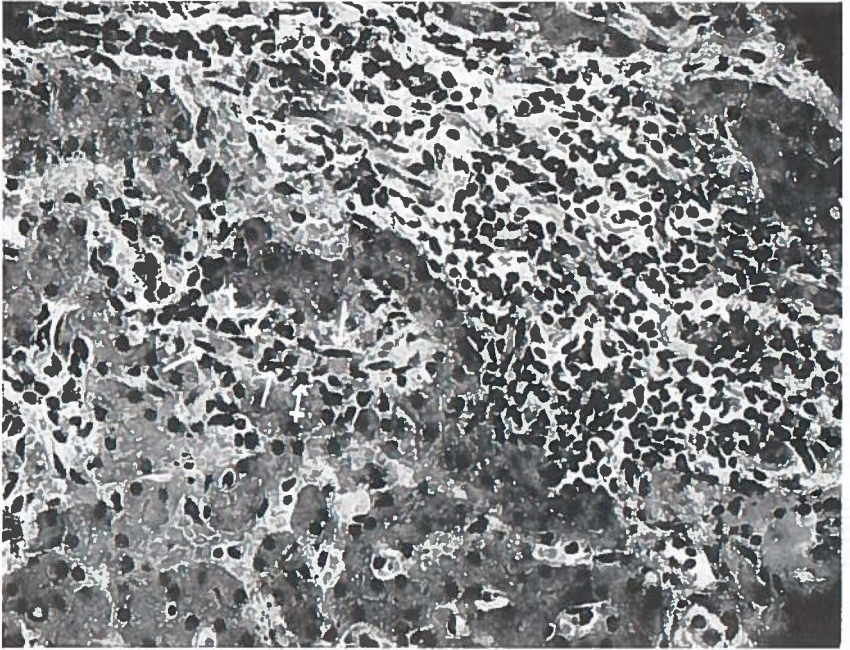
Verder wordt men getroffen door eigenaardige gebieden, waar een enorme dissociatie der smalle levercellen bestaat. Deze gebieden vindt men slechts plaatselijk, doch niet diffuus over de geheele coupe verdeeld. De levercellen zijn dan grillig van vorm en liggen afzonderlijk of in groepjes van 2 tot 3 cellen op grooten afstand van elkaar en worden gescheiden door een licht-rose gekleurde, wolkachtige, en soms ook duidelijk vezelige massa. De reeds eerder beschreven smalle zône schijnt hier aanmerkelijk verbreed te zijn. In



Afb. 24. Microphoto van de lever van geval XI, vergrooting 235 maal. Haematoxyline-eosine.

Matige dissociatie der levercellen, welke regressieve veranderingen toonen. Enkele capillairen zijn met gehaemolyseerde roode bloedlichaampjes gevuld, de meeste bevatten „monocyten”. Er zijn slechts weinig endotheelcellen te herkennen. Om de levercellen bevindt zich duidelijk een lichte stof, waarin — zie de gestreepte pijlen — vezelvorming op te merken is. Een enkele endotheelcel is ter oriëntatie met een niet-gestreepte pijl aangegeven.

de „tusschenstof” vindt men nog vaak langwerpige lumina, welke waarschijnlijk overeenkomen met de ruimten der oorspronkelijke capillairen. In deze lumina bevindt zich meestal gehaemoliseerd bloed en liggen enkele losse cellen. Wandcellen komen betrekkelijk weinig voor. Ontbreken de ruimten, dan schijnt de „tusschenstof” meer vezelig en treft men enkele kleine, spoelvormige cellen aan. Deze gebieden sluiten meestal aan bij onregelmatig gelegen bindweefselbanden, welke vaak nog een enkele rest van een levercelbalkje of een gedeelte van een eilandje omsluiten. In dit bindweefsel vindt men duidelijke infiltraten van kleine ronde cellen en nieuwgevormde galgangen. Soms ziet men vooral in de omgeving dezer infiltraten, niet alleen een celvrije, wolkachtige massa tusschen den wand van het capillair en de levercellen, doch ook duidelijk een ophooping van cellen in deze zone. Zie afb. 25. Het bindweefsel ligt meestentijds peripheer; de vena centralis der

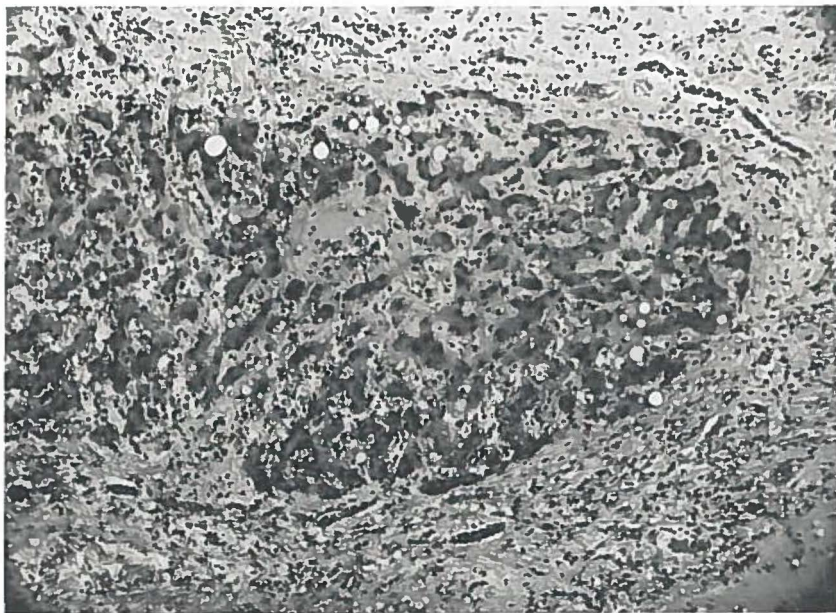


Afb. 25. Microphoto van de lever van geval XI, vergrooting 220 maal. Haematoxyline-eosine.

In het nieuwgevormde bindweefsel bevindt zich een sterke infiltratie met kleine donkergekleurde cellen. Men ziet deze ook in de ruimten tusschen de wandcellen der capillairen en de levercellen. De niet-gestreepte pijlen wijzen de wandcellen van een capillair aan, de gestreepte pijlen de in de ruimte van Disse gelegen infiltraatcellen.

met bindweefsel doorgroeide eilandjes is nog als niet-verwijld vat terug te vinden.

De topographie der bovengenoemde bindweefselbanden is zeer willekeurig. Zij zijn of zeer breed en sluiten zich dan vaak aan bij een driehoekje van Kiernan of zij zijn zeer smal en kunnen dan oogenschijnlijk geheel zelfstandig in een eilandje of tusschen twee eilandjes loopen, zonder eenige aansluiting te vinden bij de vena centralis of het periportale bindweefsel. De bindweefseltoeneming ziet men zoowel tusschen als in de eilandjes. De grovere bindweefselbanden kunnen parallel loopen en doordringen dan willekeurig gedeelten van naast elkaar gelegen eilandjes. De levercelstructuur wordt daardoor sterk gewijzigd, doch door de nog vaak aanwezige venae centrales blijft de oorspronkelijke bouw der eilandjes herkenbaar. Zie afb. 26. In enkele gevallen sluiten de bindweefselbanden aan bij een vena centralis, doch veelal gaan ze er langs. Soms kan de bindweefseltoeneming annulair



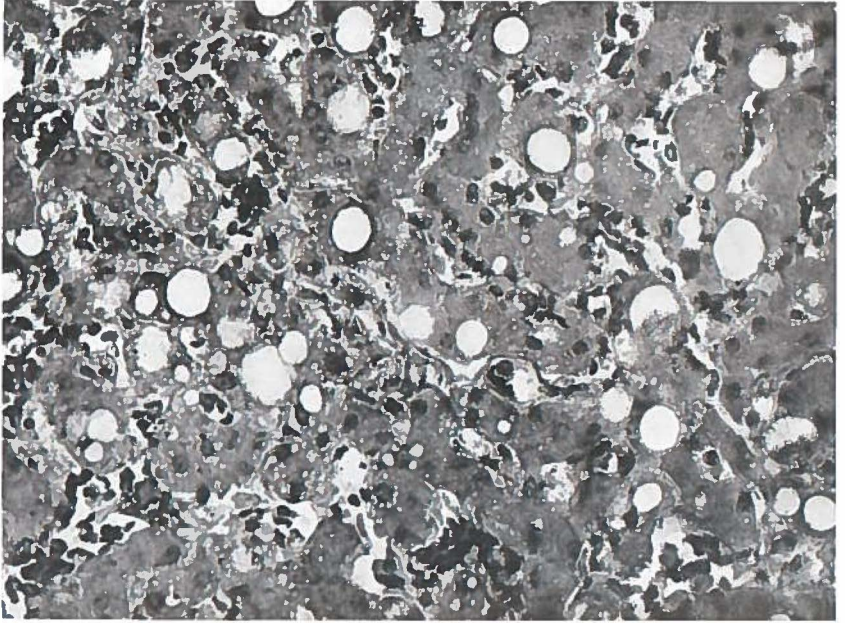
A/b. 26. Microphoto van de lever van geval XI, vergrooting 125 maal. Haematoxyline-eosine.

Een door breede hindweefselbanden omgeven pseudo-lobulus, waarin een centrale vene, die nauwelijks verwijd lijkt, nog duidelijk te herkennen is. Ook in het kwabje ziet men woeking van hindweefsel. Dit bereikt plaatselijk de centrale vene, doch gaat er kennelijk niet van uit.

zijn. Merkwaardig is het, dat dit verschijnsel zich niet overal gelijkmatig voordoet, doch een meer plaatselijk karakter verkrijgt.

Ook de espaces-portes zijn plaatselijk verbreed. Zij toonen lichte, in intensiteit wisselende infiltraten van kleine ronde cellen, en matige hoeveelheden zgn. galgangwoekeringen. Voornamelijk in die gebieden, welke aansluiten bij het bovengenoemde hindweefsel, zijn de infiltraten evenals de zgn. galgangwoekeringen zeer duidelijk. De espaces-portes kunnen zeer dicht bij elkaar gelegen zijn, hetgeen op een algemeene atrophie wijst.

Coupees gekleurd met Soedan geven eenige grofdruppelige vervetting te zien, zoowel in de centrale als in de periphere deelen der eilandjes. Bij Van Gieson-kleuring blijkt de kapsel licht gegolfd te zijn. Onder de kapsel vindt men wisselende hoeveelheden roodgekleurd bindweefsel. In de gebieden van sterke dissociatie zijn de lumina vaak geheel verdwenen en ligt een fijn netwerk van roode vezeltjes tusschen en om de smalle levercellen. Zie afb. 27. De venae centrales zijn iets verwijd en de wand is iets verdikt. In de intermediaire of periphere gedeelten der eilandjes zijn de capil-



Afb. 27. Microphoto van de lever van geval XI, vergrooting 235 maal. Van Gieson-kleuring.

Fijne collagene vezels tusschen den wand der capillairen en de levercellen.

lairen verwijld. De espaces-portes zijn eenigermate verbreed. Bijelschowsky-paeparaten vertoonen een licht gerimpelde kapsel waaronder veel bindweefsel voorkomt, dat in hreede handen parallel aan de kapsel loopt. Intracapsulair zijn de tralievezels verbreed en vermeerderd. Midden in de eilandjes om de venae centrales treft men vermeerdering van vezels noch onmiddellijk onder de kapsel, noch in de diepere deelen der lever aan. De centrale venen zijn zeer weinig of in het geheel niet uitgezet. In de gebieden van dissociatie zijn, evenals wij reeds bij de supcapsulair gelegen partijen vermeld hebben, de tralievezels verbreed en vermeerderd. Zijn de levercellen bijna verdwenen, dan wordt het net van tralievezels dichter en ontstaat een vlechtwerk, dat veel overeenkomst vertoont met bindweefsel.

Samenvatting: Deze vrouw van 51 jaar, die ongeveer 2 jaar lijdende is aan de ziekte van Basedow — blijkens tachycardie, struma, sterk zweeten en een te groote grondstofwisseling — overlijdt onder verschijnselen van een angina follicularis met hooge koorts, in volledig coma. De lever

weegt 1000 gram. De oppervlakte is glad. De consistentie is normaal.

Microscopisch blijkt de kapsel licht gegolfd te zijn. In het nieuwgevormde subcapsulaire bindweefsel worden lymphocytair infiltraten gevonden. Ook worden losse, tamelijk kleine of soms grootere groepjes van smalle, regressieve levercellen gevonden, welke dan niet alleen omgeven maar ook doorgroeid zijn met weefsel dat vezels bevat. Is in de resten der eilandjes nog een aanduiding der capillairen aanwezig, dat is de wand van deze door een wolkige, vezelige massa van de levercellen gescheiden.

Niet slechts onmiddellijk onder de kapsel is de leverstructuur sterk gewijzigd, doch ook centraal zijn soortgelijke veranderingen te vinden: evenwel niet diffuus, doch meer haardsgewijze. Ook hier vinden we evenals in en tusschen de levereilandjes, vermeerdering van bindweefsel en een meer of minder uitgebreide dissociatie van de levercellen.

In het bindweefsel worden uitgebreide celinfiltraten gevonden en treden ook zgn. galgangwoekeringen op. De *espaces-portes* zijn verbreed in die gebieden, welke bij het nieuwgevormde bindweefsel aansluiten. Zij vertoonen meestentijds geringe celinfiltraten en enkele zgn. galgangwoekeringen. In de diepere gedeelten van de lever zijn de venae centrales niet of zeer weinig verwijd en treedt in den wand een uiterst geringe en vaak eenzijdige bindweefselvermeerdering op. De capillairen zijn, zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes verwijd. Zij bevatten eenige kleine ronde cellen en roode bloedlichaampjes. Ook hier wordt het lumen door een zône, die met wolkige, soms draderige substantie gevuld is, van de kleine, regressieve levercellen gescheiden; in deze substantie vindt men vooral bij de kleuring volgens Van Gieson, fijne vezeltjes en celinfiltraten.

GEVAL XII. (S. 3573).

Anamnese. Deze 53-jarige vrouw heeft reeds sinds de laatste 10 jaren vage maagklachten, terwijl er de laatste jaren nog hartklachten en algemeene nervositeit zijn bijgekomen. De laatste maanden is de toestand verergerd.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een magere vrouw, met een lichaamsgewicht van 67 Kg. De huid is warm en vochtig. Aan de voorzijde van de onderbeenen is gering oedeem. De lichaamstemperatuur is iets verhoogd (37,6°). De pols is frequent, doch regelmatig. De ademhaling is

iets te snel (24). Zij is niet anaemisch, cyanotisch of icterisch. Het hoofdhaar is dun geplant en voor een groot gedeelte uitgevallen. Oogafwijkingen heeft patiënte niet. De schildklier is duidelijk palpabel. Aan het hart zijn noch percutatorisch, noch auscultatorisch afwijkingen te vinden, doch bij Röntgenologisch onderzoek blijkt een lichte vergroting naar links te hestaan. De lever is een vingerbreed onder den rihhehoog te voelen: zij is niet hohbelig van oppervlakte. De urine toont sterke urohlinurie. Het basale metaholisme is zeer verhoogd: tot 77 %+. Op grond van de verhoogde grondstofwisseling, de vergroote schildklier, de tachycardie, de algemeene nervositeit en de vermagering wordt de diagnose m. Basedowii gesteld, ondanks het ontbreken van oogsymptomen.

In de eerste vijf weken na de opneming in de kliniek maakt de vrouw het vrij goed. De grondstofwisseling daalt en de pols wordt minder frequent (72—80). Haar gewicht neemt evenwel af (67,1 Kg—60,9 Kg). Haar temperatuur blijft iets te hoog (gemiddeld 37,6°) en zij wordt nerveuzer. Plotse-ling krijgt patiënte een angina follicularis, gepaard gaande met hooge koorts (40,5°). Na eenige dagen geneest de keelaandoening, doch krijgt zij pijn, welke aan galsteenlijden doen denken. Ook deze verdwijnen weer spoedig en de temperatuur daalt tot ongeveer 38°. Patiënte begint thans evenwel te hoesten. In de longen zijn echter geen duidelijke afwijkingen te vinden. De temperatuur stijgt tot 38,8°. Patiënte wordt veel onrustiger, raakt in de war en is tenslotte bijna geheel comateus. Na een koude rilling overlijdt zij.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Bij de sectie wordt de volgende diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Bronchitis mucopurulenta.

Pneumoniae lobulares lobi inf. pulmonis dextri.

Oedema pulmonum.

Hypertrophia m. cordis ventriculi dextri levis.

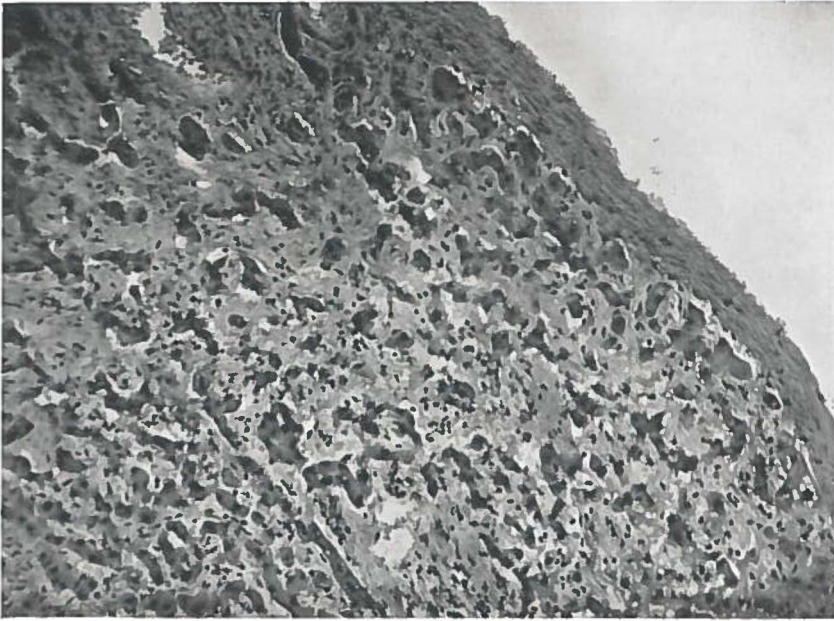
Het verslag van de uitkomsten van het macro- en microscopisch onderzoek van hart, rechter long, schildklier en lever laat ik hier volgen.

Het lijk van de tenger gebouwde vrouw toont noch icterus, noch cyanose, noch oedemen.

Het hart is grooter dan de vuist; het gewicht bedraagt 330 gram. De punt is stomp en wordt in hoofdzaak door den rechter ventrikel gevormd. De valvula mitralis is voor twee, de tricuspidalis voor drie vingers doorgankelijk. Alle kleppen zijn gaaf. De hartsholten zijn iets gedilateerd. De dikte van den spierwand hedraagt links 10 mm, rechts 5 mm. Op doorsnede toont de bruin-roode hartspier troehele zwelling.

In de onderkwah van de rechter long bevinden zich enkele kleine, vaste, grauwe haardjes, waaruit hij druk troebel, niet-schuimend vocht te voorschijn komt. In de hronchi, waarvan het slijmvlies rood geïnjecteerd is, bevindt zich veel etterig slijm. De longhlaasjes in de grauwe haardjes blijken, bij histologisch onderzoek, met exsudaat gevuld te zijn.

De schildklier is een weinig vergroot en heeft een langen processus pyramidalis; het gewicht bedraagt 50 gram. Op de sneevlakte toont het grijsbruine



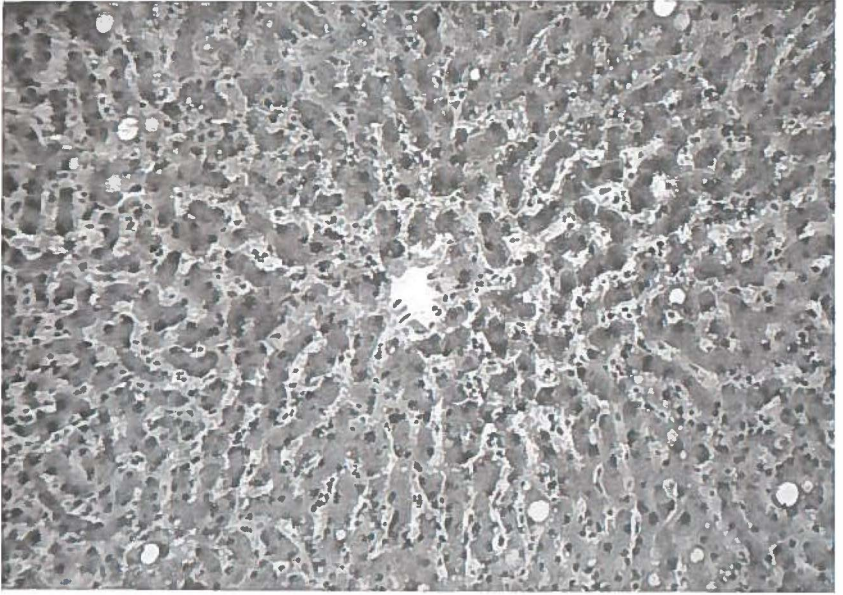
Afb. 28. Microphoto van de lever van geval XII, vergrooting 125 maal. Haematoxyline-eosine.

Toeneming van bindweefsel onder de kapsel. Sterke dissociatie der levercellen en levercelresten. Let op de grillige celvormen. De tussenstof is gedeeltelijk homogeen, gedeeltelijk brokkelig of vezelig.

compacte schildklierweefsel geen duidelijke, met het bloote oog zichtbare, met colloïd gevulde follikels.

Bij microscopisch onderzoek hlijken de blaasjes vrij gelijkmatig van grootte te zijn, met slechts hier en daar enkele in het lumen uitpuilende plooien. Grootendeels zijn ze bekleed met hoog cilindrisch epitheel en gevuld met meer of minder eosinophil colloïd. Tusschen de follikels worden hier en daar kleine ophooping van lymphocyten aangetroffen. Alles te zamen lijkt het histologische beeld dus wel op een struma Basedowiana.

De lever reikt in de mediaanlijn 7 cm onder het caudale uiteinde van het corpus sterni, in de rechter mamillairlijn 1 cm boven den ribbenboog. De oppervlakte is glad. De randen zijn scherp. Op de sneevlakte is de teekening vrij duidelijk. De consistentie is normaal. In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes is het volgende te zien. De kapsel is iets gerimpeld. Subcapsulair zijn van de levercelbalken nog slechts restjes over, die hoogstens 4 tot 5 cellen lang en vaak niet meer dan één cel dik zijn; vaak ook zijn het losliggende cellen, of komen ze in groepjes van twee of drie voor. Deze resten van balkjes en deze solitaire levercellen liggen meestal ver

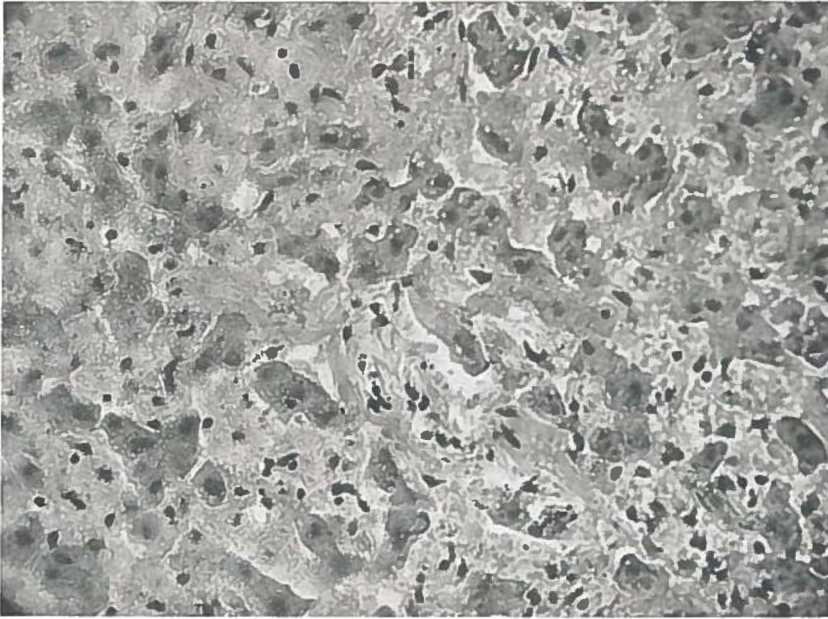


Afb. 29. Microphoto van de lever van geval XII, vergrooting 150 maal. Haematoxyline-eosine.

Men ziet een vena centralis met haar omgeving. De capillairen zijn zoowel centraal als peripheer nauwelijks verwijd; zij bevatten, naast eenige kleine ronde donkergekleurde cellen, een wolkigen, plekkerigen inhoud. De wandcellen zijn van de levercellen afgelicht.

uiteen. Zie afh. 28. De cellen toonen zeer grillige vormen, waarbij zij er soms als aangevreten uitzien en soms als met stompe amoehöide uitloopers voorzien. Men kan aan vele dezer cellen regressieve veranderingen waarnemen; in den regel bevatten zij fijndruppelig vet. Soms is de kern zeer slecht gekleurd en vindt men nog slechts een vaag zichtbaar, rose gekleurd protoplasmaklompje. De substantie waardoor de cellen van elkaar gescheiden worden, is vaak homogeen, doch niet zelden ook vezelig of een weinig brokkelig. In deze substantie zijn vaak kleine holten aanwezig, waar omheen, van de substantie uit, soms vezeltjes gevormd worden; soms ook bevindt zich een dergelijk holtetje om de resten van de levercelhalken. Er zijn in deze stof verder cellen aanwezig, die spoelvormig zijn, vaak met langgerekte kernen of met ronde celkernen ter grootte van die der lymphocyten. Verder vindt men nog eenige vaatjes, het meest gelijkend op capillairen met duidelijke wandcellen, waarin dan veelal erythrocyten.

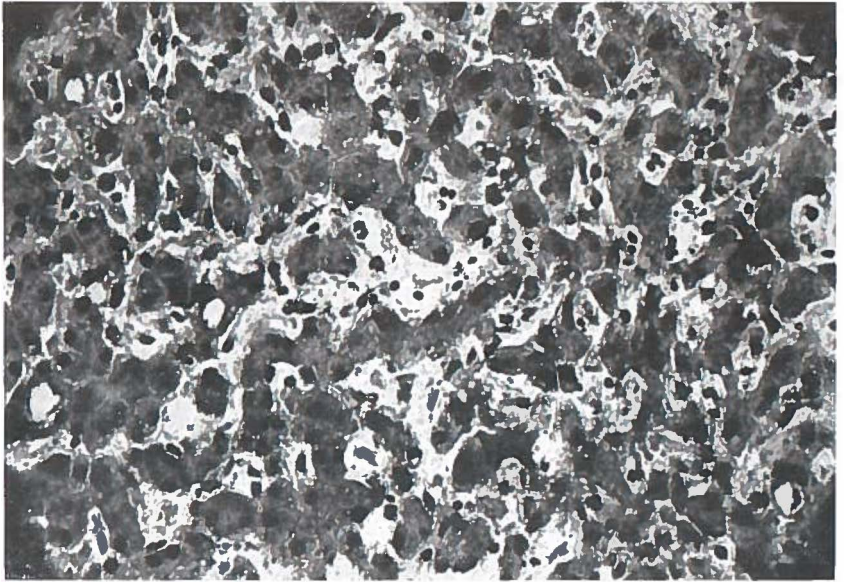
Meer in de diepte van de lever treffen we uitgebreide complexen eilandjes aan, waarvan de centrale venen weinig of niet verwijd zijn en waarom de centrale cellen veel bruin korrelig pigment bevatten. Zie afh. 29. De capil-



Afb. 30. Microphoto van de lever van geval XII, vergrooting 235 maal. Haematoxyline-eosine.

Gebied met uitgebreide dissociatie der levercellen. Deze zijn klein, „afgeknabheld” of „ingedeukt” van vorm. Het protoplasma bevat vele fijne vetdruppels. De kernkleuring is vaag en ontbreekt hier en daar geheel. De oorspronkelijke structuur der capillairen is verdwenen. Tusschen de resten der levercelbalken bevindt zich een wolkige of duidelijk vezelige substantie, welke vooral bij de kleuring volgens Van Gieson opvalt. Naast „monocyten” zijn hier en daar nog enkele endotheelcellen te herkennen.

lairen in de eilandjes zijn soms iets verwijld, maar leeg. De peripheer gelegen cellen bevatten doorgaans vrij veel grove bolletjes, die zich met S o e d a n III rood kleuren. Elders ziet men soortgelijke veranderingen als hierboven, voor de subcapsulaire gedeelten, beschreven zijn. Er is dan dissociatie van levercellen, welke hetzij solitair, hetzij in kleine, onregelmatige balkjes liggen. Veelal kan men zien, dat deze cellen duidelijk te klein zijn. Zij omsluiten een roze, soms vrij homogene, vaak ook vezelige substantie. Zie afb. 30. In de nabijheid van een driehoekje van Kiernan of in die van centrale venen, of venae sublobulares krijgt deze substantie een veel duidelijker vezelige structuur. Ook met V a n G i e s o n-kleuring blijken zich hier alle vezels te kleuren. Zie afb. 30a. Soms tijds ziet men ook lymphocyttaire infiltraten. Er zijn echter gebieden, waar deze verschijnselen in veel geringere mate aanwezig zijn. Hier ziet men, los van de centrale venen, kleine gebieden met gedissocieerde cellen. In de verwijde capillairen, die leeg zijn, vindt men duidelijk



Afb. 30a. Microphoto van de lever van geval XII, vergrooting 235 maal. Haematoxyline-eosine.

De levercellen zijn gedissocieerd en zeer grillig van vorm. Tusschen de van de levercellen afgelichte wandcellen der capillairen en de celbalkjes ziet men overal duidelijk een deels wolkige, deels vezelige substantie.

wandcellen, terwijl tusschen de wandcellen en de levercel een ruimte overblijft, die soms leeg, maar soms gevuld is met een eenigermate vezelige substantie. Er is zeer geringe zgn. woekering van galgangen te zien.

Bij Soedan III-kleuring vindt men een geringe, overwegend periphere grofdruppelige vervetting.

In Van Gieson-praeparaten blijkt een deel van het subcapsulaire weefsel uit rood gekleurde vezels te bestaan, die met de fibreuse kapsel samenhangen. Deze vezels loopen over het algemeen evenwijdig met de kapsel. In de gebieden van dissociatie kleuren zich ook tal van kleine vezeltjes rood. Zij omspinnen dan heel vaak de smalle balkjes of ook wel de afzonderlijke cellen. In de gebieden die niet of weinig veranderd zijn, vindt men in den wand van de centrale venen enkele hindweefselvezels, waarvan ook de in de omgeving liggende capillairen kleine uitlooptjes ontvangen, welke dan niet nauwkeurig te volgen zijn.

Met de Bielschowsky-kleuring blijkt een dicht netwerk van vezels de afzonderlijke levercellen te omspinnen. Men ziet deze vezels vaak „aufgesplittert“, d.w.z. in plaats van één vezel vindt men er drie of vier, die te zamen zoo dik zijn als de oorspronkelijke vezel.

Samenvatting: Een 53-jarige vrouw, welke sinds 3 tot 4 jaren aan m. Basedowii lijdt en daarbij tachycardie, struma, nervositeit en vermagering vertoont, met een grondstofwisseling van 77 %+, overlijdt eenige weken, nadat zij van een angina genezen is, na een bijkomende lichte pneumonie, in comateusen toestand. De lever weegt 1060 gram. De oppervlakte is glad; de consistentie is normaal. Bij microscopisch onderzoek blijkt de kapsel gerimpeld te zijn. Subcapsulair bevindt zich een laag bindweefsel en zijn de levercelhalken bijna geheel verdwenen of worden overblijfsels ervan gevonden, die slechts uit enkele cellen bestaan of uit geheel losliggende cellen. Al deze celtgroepen worden onderling van elkaar gescheiden door een homogene, vaak ook vezelige substantie, waarin naast geringe vorming van nieuwe capillairen, infiltraten van deels lymphocytair, deels bindweefselachtig karakter optreden, die fijndruppelig protoplasma bezitten, zeer grillige vormen toonen en op grooten afstand van elkander gelegen zijn.

Meer in de diepte van de lever zijn deze veranderingen niet in dezelfde mate aanwezig. De centrale venen zijn bijna of in het geheel niet verwijd. De structuur der eilandjes is over het algemeen nog goed herkenbaar. In de centrale gedeelten der eilandjes zijn de cellen klein en bevatten zij bruin pigment, terwijl in de periphere meer grofdruppelig vet wordt gevonden. De capillairen zijn zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten licht verwijd. Zij bevatten geen of zeer weinig bloed, dat moeilijk als zoodanig herkenbaar is, doch een wolkigen inhoud; de wandcellen zijn meestal duidelijk van de levercellen afge licht. In die gebieden, waar de levercellen sterk gedissocieerd zijn is de structuur van de capillairen vrijwel verdwenen en worden de levercellen gescheiden door een soortgelijke substantie als voor de onmiddellijk onder de kapsel gelegen deelen beschreven is. De substantie is echter meer wazig, wolkig en minder rijk aan bindweefselachtige cellen. In de omgeving van de driehoekjes van Kiernan of van de centrale venen vindt men meer vezels.

GEVAL XIII. (S. 3787).

Anamnese. De 54-jarige vrouw klaagt sinds twee jaren over spoedige vermoeidheid en hartkloppingen. Zij voelt zich erg zenuwachtig en is ongeveer 50 pond in gewicht achteruit gegaan. Tevens heeft zij uitpuilende oogen gekregen en is het hoofdhaar sterk uitgevallen. Zij zweet veel en voelt zich erg warm. Haar slaap is vooral den laatsten tijd erg onrustig.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een erg nerveuze vrouw met bevende handen. Het lichaamsgewicht is 66.5 kg. De huid is vochtig en warm. De sclerae zijn iets geel. De pols is frequent, regelmatig. Er bestaat beiderzijds exophthalmus en de symptomen van Moehius en Graefe zijn positief. De schildklier is duidelijk vergroot, terwijl aan de voorzijde van den hals systolische geruischen te hooren zijn. Percutorisch is het hart naar links vergroot. Ook op de Röntgenphoto is een matige linkszijdige verhreeping der figuur van het hart te zien. In de longen komen geen afwijkingen voor. Milt en lever zijn niet te voelen. De urine bevat veel urobiline. Ook zijn verschijnselen van lichte cystitis aanwezig. De hasale stofwisseling bedraagt 56 %+. Na een belastingsproef met 50 gram glucose vindt men de volgende bloedsuikerwaarden: nuchter: 0.115; verder: 0.205; 0.247; 0.141; 0.130; 0.115. Na toediening van jodium daalt de grondstofwisseling tot 24 %+ en wordt tot strumectomie besloten. Onder verschijnselen van glottis-oedeem en duhhelzijdige bronchopneumonie overlijdt patiënte één dag na de operatie.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Eenige uren na den dood wordt sectie verricht. Op grond van de gevonden afwijkingen wordt de diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Oedema pharyngis et laryngis.

Haemorrhagia perilaryngealis.

Pneumoniae lobulares lobi inf. pulmonum amborum.

Thymus persistens.

Hypertrophie ventriculi dextri m. cordis.

Hyperplasia licnis.

Cholelithiasis.

Bij het macro- en microscopisch onderzoek van hart, longen, milt, schildklier en lever wordt het volgende gevonden. Het is het lijk van een regelmatig gebouwde, tamelijk dikke vrouw. Er zijn geen oedemen. In het voorste mediastinum bevindt zich de thymus, waarvan het bovenste gedeelte door bloed is; ze weegt 25 gram.

Het hart is grooter dan de vuist en weegt 345 gram. De stompe punt wordt door beide ventrikels gevormd. Het ostium mitrale is voor twee vingers, het ostium tricuspidale voor drie vingers doorgankelijk. Alle kleppen zijn gaaf. Het myocard is links 10 mm, rechts 3—4 mm. De hartsholten zijn niet gedilateerd. De kransslagaderen loopen niet geslingerd; aan den binnenkant zijn onregelmatige gele vlekken te zien. De hartspier is rood, vast, helder. Histologische coupes toonen geen duidelijke ziekelijke veranderingen.

De consistentie van de onderkwabben van beide longen is vast, het luchtgehalte verminderd. Op de sneevlakke is het longweefsel hier plaatselijk donkerrood en dof. Bij knijpen komt uit de gekleurde gedeelten troebel, niet-schijnend vocht te voorschijn. In de bronchi bevindt zich taai, troebel vocht. Een gedeelte der longhuisjes in de onderkwabben blijkt bij histologisch onderzoek met etterig exsudaat gevuld te zijn.

De milt is sterk vergroot en weegt 450 gram. De oppervlakte is glad, de



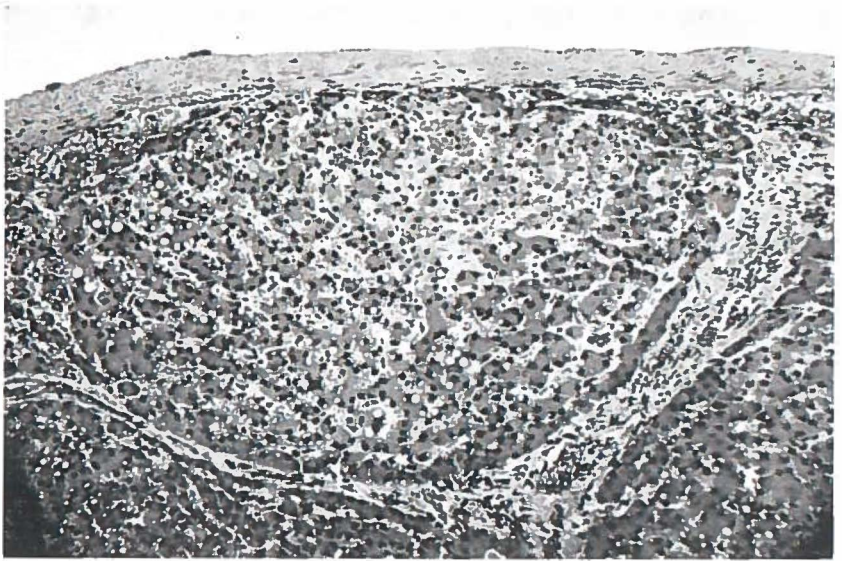
Afb. 31. Microphoto van de lever van geval XIII, vergrooting 100 maal. Haematoxyline-eosine.

Rimpeling van de kapsel. In het subcapsulaire bindweefsel bevinden zich infiltraten van kleine donkergekleurde cellen. Dissociatie der levercellen. Rechts op de photo ziet men een wolkige en vezelige substantie tusschen den wand der capillairen en de levercellen. Het aantal cellen in het lumen der capillairen is toegenomen.

consistentie is vrij week. Op de sneevlakte zijn de trabekels duidelijk, de follikels echter moeilijk te zien.

In het operatiegebied is van de *schildklier* nog slechts een klein gedeelte aanwezig, ter grootte van een kastanje, dat doorbloed is en door bloedstolsels is omgeven. Bij microscopisch onderzoek toont dit schildkliergedeelte, evenals het veel grootere stuk van het orgaan, dat bij de operatie is weggenomen, de kenmerkende histologische veranderingen, welke men bij de ziekte van Basedow vindt. De follikels zijn verschillend van vorm en grootte en zijn slechts ten deele met colloïd gevuld. Het epitheel is hoog cilindrisch, met hier en daar duidelijke papillaire woekeringen van den wand der follikels. Het stroma bestaat uit dunne bindweefselchotten, waarin enkele ophooping van lymfocyten worden aangetroffen.

De lever reikt in de mediaanlijn 13 cm. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni, in de rechter manillairlijn ter hoogte van den ribbehoog. De lever weegt 1250 gram. Het oppervlak is grof-korrelig. De rand is onscherp. De kleur is grijsbruin. Op de doorsnede is het lichtgrijze leverweefsel troebel gezwollen. De teekening is onduidelijk.

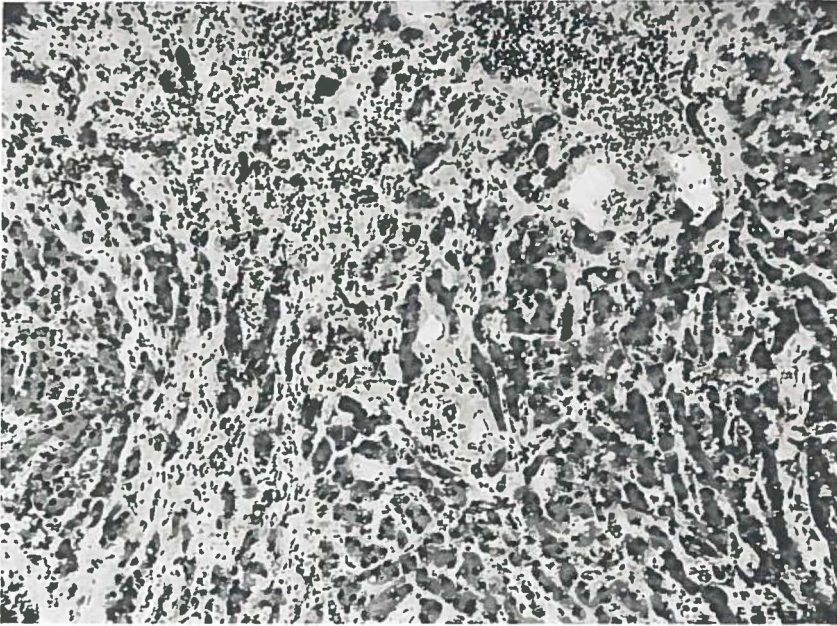


Afb. 32. Microphoto van de lever van geval XIII, vergrooting 120 maal. Haematoxyline eosine.

Streepvormige bindweefselstrooken, samenhangende met het subcapsulaire bindweefsel, snoeren pseudo-lobuli af.

In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes worden de volgende veranderingen gevonden. De kapsel is licht gerimpeld. Onder de kapsel is een laag bindweefsel aanwezig, waarin men infiltraten van kleine ronde cellen vindt en hier en daar resten van losliggende levercellen of levercelbalkjes. Zie afh. 31. Deze overgebleven cellen en balkjes zijn klein en smal en vaak grillig van vorm. Zij worden omgeven door vele kleine vezeltjes. In de vezeltjes komen ruimten voor, welke bloed bevatten en dus tusschen de levercellen liggen. In deze ruimten liggen naast erythrocyten eenige kleine ronde cellen. De spaarzaam voorkomende wandcellen zijn van de levercellen afgeleiden.

Te midden van de vezels liggen, naast enkele cellen met breede, worstvormige kernen, ook eenige cellen met duidelijke spoelvormige kernen. Van deze gebieden uit dringen fijne vezeltjes de subcapsulair gelegen eilandjes binnen. Zij omgeven dan in fijne golven de vaak smalle, doch ook wel gezwollen levercellen. Deze cellen bezitten meestentijds fijndruppelig protoplasma, terwijl de kernen hier en daar arm aan chromatine zijn of soms een gezwollen indruk maken en vacuolen bevatten. De vezels worden in hoofdzaak gevonden in de ruimten tusschen de levercellen. Temidden van de vezels liggen enkele erythrocyten, welke als het ware tusschen de mazen zijn doorgeslipt; eveneens worden endotheelcellen en sterzellen van Kupffer



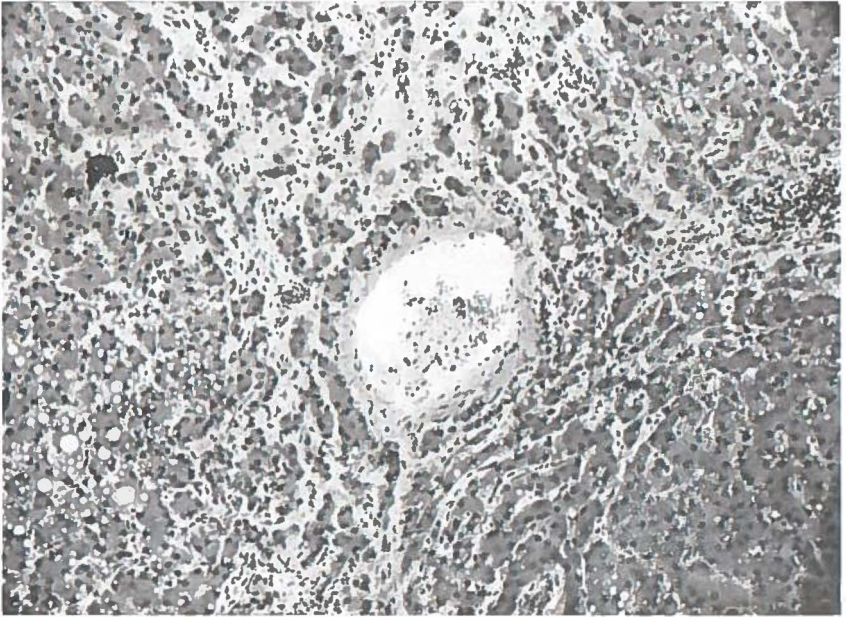
Afb. 33. Microphoto van de lever van geval XIII, vergrooting 110 maal. Haematoxyline-eosine.

Onregelmatige toeneming van bindweefsel, waarin nog enkele resten van levercellen of levercelbalkjes. In dit bindweefsel ziet men infiltraten van kleine donkergekleurde cellen en nieuwgevormde haarvaten. De capillairen zijn leeg, de wandcellen afgebleekt.

aangetroffen. Deze cellen zijn vaak klein, terwijl haar kernen soms chromatine-klontering toonen. Is de onderlinge samenhang der levercellen opgeheven en liggen deze als aparte, kleine ronde, vaak hoekige cellen op kleinen of grooten afstand van elkaar, dan is er veel vezelvorming.

In andere gebieden komen geen vezels in de tusschenruimten voor, doch een wolkachtige massa, waarin meestal geen roode bloedlichaampjes, doch wel enkele, vaak degeneratieve endotheelcellen. Deze wolkachtige massa kan zich duidelijk differentieeren en dan aansluiten bij een vezelhoudend gebied. Ook treden wel enkele vezeltjes in de wolkachtige massa op; zij liggen er althans midden in.

Onmiddellijk naast die gedeelten der eilandjes, waar meer of minder vezelvorming optreedt, liggen gebieden, waarin met normaal bloed gevulde, wijde capillairen voorkomen. Merkwaardig is het te zien, hoe hier de met bloed gevulde ruimten door een smalle, licht gekleurde zône van uiterst fijne vezels van de meestal kleine, regressieve, levercellen gescheiden zijn. In deze zône liggen enkele endotheelcellen en soms spoelvormige cellen met fijne



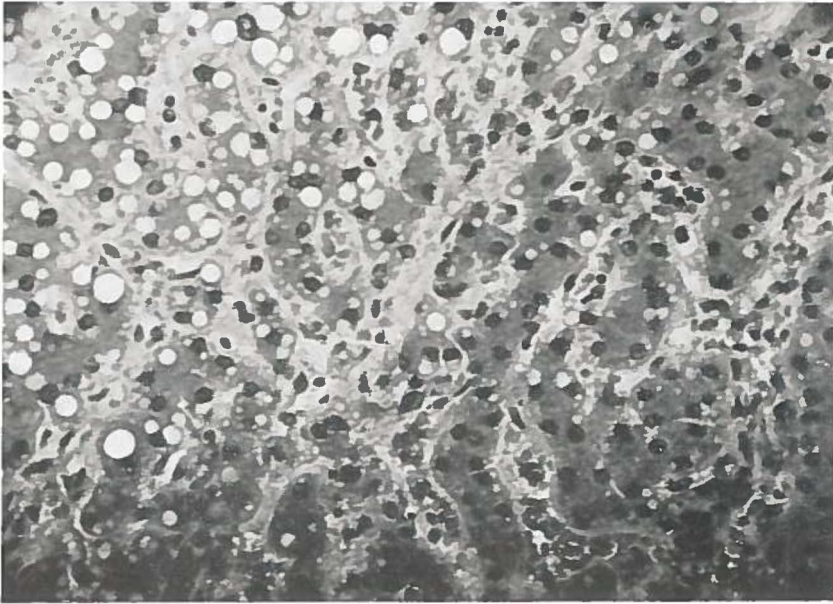
Afb. 34. Microphoto van de lever van geval XIII, vergrooting 115 maal Haematoxyline-eosine.

Verwijde vena centralis, met geringe verdikking van den wand. In een gedeelte van het levereilandje ziet men sterke dissociatie der levercellen en plaatselijke toeneming van bindweefsel.

vezelige uitloopers. De verwijding der capillairen is niet algemeen; onmiddellijk naast een sterke verwijding komt vaak een vernauwing voor, of althans een nauwelijks zichtbare ruimte tusschen de levercellen.

De subcapsulaire leverstructuur is sterk gewijzigd, doordat daar veel bindweefsel aanwezig is en doordat vele levercellen uiteengeweken en tenslotte verdwenen zijn. Heele eilandjes of deelen van eilandjes worden omgeven of zijn doorgroeid door vezelbundels.

Meer naar binnen toe in de lever is de oorspronkelijke structuur der eilandjes over het algemeen nog goed te herkennen. De venae centrales zijn iets verwijd en de wand is soms iets, doch meestal weinig, verdikt. Het is opmerkelijk, dat er willekeurige bandvormige gebieden van leverweefsel voorkomen, waarin de levercellen op eenigen afstand evenwijdig aan elkaar liggen en vaak langwerpig en smal zijn. Zie afb. 33. De levercellen zijn meestal in regressie, het protoplasma is fijndruppelig, de kernen zijn arm aan chromatine, pycnotisch, gevacuoliseerd of schuimig of ontbreken geheel. De vorm dezer levercellen is grillig en kantig. Ze liggen



Afb. 35. Microphoto van de lever van geval XIII, vergrooting 235 maal. Haematoxyline-eosine.

Lichte dissociatie der levercellen, welke fijn- tot grofdruppelige vervetting toonen. De wandcellen der capillairen zijn duidelijk afgeleucht. In de ruimten van Disse bevindt zich een wolkige, soms vezelige substantie.

òf los, òf in groepjes van ten hoogste 2 tot 3 cellen in lossen samenhang en worden gescheiden door een gedeeltelijk wolkige, gedeeltelijk vezelige massa. In deze substantie komen hier en daar ovale, langwerpige lumina voor, gevuld met erythrocyten en zonder duidelijk waarneembare wandcellen. Behalve deze ruimte ziet men verschillende soorten van cellen in de tusschenstof: cellen met kleine, donkere, spoelvormige kernen en andere met grootere, meer ovale of plattere kernen. Ook vindt men er op lymphocyten gelijkende cellen en stercellen van Kupffer. Al deze cellen zijn oogenschijnlijk willekeurig verspreid. Wel krijgt men den indruk dat in de omgeving der kleinste levercelresten de opeenhooping der cellen sterker is.

In andere gebieden wordt, in plaats van een band van verspreide atrophische levercellen, een strook van vezels gevormd, waarin slechts hier en daar nog enkele smalle levercellen of levercelresten voorkomen. Temidden van deze vezelbundels liggen méér spoelvormige cellen dan in de banden van atrophie. Ook komen er meer infiltraten, kleine ronde cellen, zgn. galgangwoekeringen en nieuwgevormde vaatjes in voor. Het geheel lijkt veel op bindweefsel, met dit verschil echter, dat de vezelvorming niet overal even duidelijk is en de „grondstof” vaak nog wolkachtig is. Deze banden van

atrophisch leverweefsel, dat een vezelige structuur krijgt, kunnen geheele gedeelten van één of meer eilandjes omvatten. Veelal wordt aansluiting verkregen bij de *espaces-ports*. Ook kunnen deze handen van een centrale vene uitgaan en dan het periportale bindweefsel hereiken. Zie afb. 34. Soms wordt een verbinding gevormd tusschen twee, of meer driehoekjes van Kiernan en loopt hun verbinding langs en niet dóór het gebied der centrale vene. Krijgen de beschreven handen aansluiting bij elkaar, dan kunnen ringen van bindweefsel gevormd worden, welke een gedeelte van een eilandje of ook wel een geheel eilandje geheel omsluiten.

Buiten deze atrophische gebieden zijn de eilandjes nog vrij goed behouden. De levercellen zijn over het algemeen iets gezwollen en de kernen vertoonen wel eenige degeneratieve verschijnselen, doch de dissociatie is gering en de celvorm is meer afgerond en minder grillig. Tusschen de cellen echter wordt vaak een wolkachtige, rose massa gevonden, waarin hier en daar vezelvorming voorkomt. Zie afb. 35. De uiterst fijne vezels liggen dan dicht tegen de vezelcellen aan. In die „tusschenstof” liggen langwerpige lumina, waarin men soms duidelijk bloed kan waarnemen. De endotheelcellen of wandcellen zijn dan duidelijk van de levercellen afge licht. Op andere plaatsen wordt alleen een wolkachtige massa tusschen de levercellen gevonden, waarin dan, naast enkele kleine ronde cellen, min of meer beschadigde endotheelcellen voorkomen. Doch ook ziet men hier en daar wijde, met bloed gevulde capillairen tusschen de levercellen liggen, zonder dat er iets te zien is van vezelvorming of van een wolkachtige massa. Dan zijn er duidelijk waarneembare wandcellen aanwezig.

De *espaces-ports* zijn slechts matig verhoogd. In die gevallen, waarbij aansluiting verkregen is met het nieuwgevormde bindweefsel, ziet men een zeer duidelijke verbredening, waarin infiltraten van kleine ronde cellen en enkele zgn. galgangwoekeringen.

Bij *Soedann*-kleuring toonen de levercellen een fijn- tot grofdruppelige, vette degeneratie, vooral in de centrale gedeelten der eilandjes.

In de *Van Gieson*-praeparaten blijkt de kapsel gerimpeld te zijn. Subcapsulair ziet men uitgebreide vezelvorming. Soms vindt men tusschen wijde, gevulde capillairen en levercellen slechts enkele zeer fijne roode vezeltjes, op andere plaatsen echter is de vezelvorming zoo dicht, dat de capillairen niet of nauwelijks meer te herkennen zijn. De *venae centrales* zijn iets verwijd en toonen eenige bindweefseltoeneming in den wand. Soms liggen de centrale venen in een band van bindweefsel. De *espaces-ports* zijn meestal licht, soms duidelijk verbreed.

De *Bielschowsky*-praeparaten laten een duidelijke toeneming van vezels in de bindweefselhanden zien, terwijl van hieruit een netvormig vlechtwerk de eilandjes binnendringt. Om de *venae centrales* ziet men hier en daar eenige toeneming van reticuline vezels, maar meestal ziet men in het midden der eilandjes geen duidelijke toeneming der vezels. Waar de levercellen atrophisch zijn worden ze door tralievezels omgeven. Meestal liggen deze vezels tegen de levercellen aan, maar hier en daar is een duidelijke ruimte tusschen beide te zien.

Samenvatting: Deze 54-jarige vrouw, die sinds 2 jaar lijdende is aan de ziekte van Basedow en daarbij tachycardie, vermagering, exophthalmus, haaruitval, sterk zweeten en een struma vertoont, overlijdt één dag na de operatie — na voorbehandeling met jodium — onder verschijnselen van pneumonie en glottisoedeem.

De lever weegt 1250 gram. De oppervlakte is grofkorrelig.

Microscopisch blijkt de kapsel licht gerimpeld te zijn. Onder de kapsel wordt een laag bindweefsel gevonden, waarin enkele verspreid liggende levercellen of resten van levercelbalkjes voorkomen en infiltraten van kleine ronde cellen. Aangezien geheele eilandjes of deelen van eilandjes met vezelbundels omgeven en doorgroeid worden, is de structuur van het subcapsulaire leverweefsel ernstig gestoord. De levercellen zijn klein en toonen veranderingen, die aan regressie zijn toe te schrijven, in den vorm van fijndruppelig protoplasma en degeneratie van de kernen. In de nog behouden gedeelten der capillairen zijn de lumina meestal gevuld met een wolkigen inhoud, waarin enkele kleine ronde cellen en zijn de spaarzaam voorkomende wandcellen door een zelfde of meer vezelige substantie van de levercellen gescheiden.

Meer naar binnen toe in de lever is de oorspronkelijke structuur der eilandjes over het algemeen nog goed te herkennen. De centrale venen zijn iets verwijd en soms is de wand iets, doch meestal slechts in geringe mate verdikt. Ook hier in het dieper gelegen leverweefsel valt een aanzienlijke bindweefseltoeneming op. Deze vermeerdering kan zoowel in de omgeving van een vena centralis plaats vinden en is dan steeds min of meer wigvormig, als in de huurt van een driehoekje van Kiernan. Ook worden hier en daar handen gevormd, welke, verschillende eilandjes doorkruisend, langs de normale venae centrales heen loopen. Soms worden gedeelten van eilandjes of zelfs geheele eilandjes door een ring van bindweefsel omgeven. In al dat bindweefsel zijn geïsoleerde levercellen of resten van levercelbalkjes te vinden en ziet men tevens infiltraten van kleine ronde cellen, enkele zgn. galgangwoekeringen en nieuwe capillairen.

In de minder sterk aangetaste gebieden zijn de levercellen eveneens regressief en klein, doch minder gedissocieerd. De capillairen zijn hier nog duidelijk herkenbaar. Zij zijn weliswaar veelal met bloed gevuld, maar hun wand is door een wolkige, soms vezelige zône van de levercellen gescheiden, waarin de afgelichte wandcellen gelegen zijn. De

espaces-portes zijn daar, waar aansluiting met het nieuwgevormde bindweefsel is opgetreden, duidelijk verbreed. Overigens is het bindweefsel in de driehoekjes van Kiernan slechts weinig toegenomen en vindt men erin slechts geringe zgn. galgangwoekeringen en infiltraatjes van kleine ronde cellen.

GEVAL XIV. (S. 3842).

Anamnese. Deze 50-jarige vrouw klaagt sinds twee jaar over diarree. Sinds dien tijd is zij ook spoedig vermoeid en zenuwachtig en heeft zij veel last van hartkloppingen. Vaak is zij benauwd en heesch. Zij zweet veel en heeft veel last van haaruitval. Den laatsten tijd heeft zij ook pijn bij het urineeren.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een magere vrouw, met een lichaamsgewicht van 35 Kg. Zij heeft geen oedemen. Er bestaat beiderzijds duidelijke exophthalmus en insufficiëntie der convergentie. De schildklier is vergroot en er zijn op de plaats van de zwelling aan den hals vaatgeruischen te hooren. Het hart is niet vergroot. Het electrocardiogram toont geen afwijkingen. De longen zijn normaal. Lever en milt zijn niet te voelen. De urine bevat zeer veel urobilin. In het sediment bevinden zich enkele erythrocyten en cylinders. De basale stofwisseling bedraagt 36 %+. De pols is frequent, doch regelmatig.

De leverfunctieproef van Fiessinger geeft de volgende uitkomsten:

I :	35 cc :	27 ⁰ / ₁₀₀	—
II :	80 cc :	14 ⁰ / ₁₀₀	—
III :	270 cc :	3 ⁰ / ₁₀₀	—
IV :	— :	—	—

Afgescheiden hoeveelheid galaktose: 3,26 gram.

Na toediening van 50 gram glucose vindt men de volgende waarden: 0,081; 0,185; 0,216; 0,257; 0,155.

Het resultaat van de bilirubineproef volgens Bergmann is: I 0.8 E; II 4.4 E; III 1.2 E. De directe reactie is negatief.

Onder invloed der behandeling met jodium wordt de schildklier kleiner en vaster. Bij herhaling van de leverfunctieproef volgens Fiessinger wordt nu 1,9 gram galaktose uitgescheiden. Terwijl de blaasonsteking toeneemt, wordt patiënte onrustiger. Zij krijgt dubbelzijdige longontsteking en sterft.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. De sectie vindt 8 uur post mortem plaats. Op grond van de gevonden afwijkingen wordt de diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Hypertrophia ventriculi dextri m. cordis.

Dilatatio atrii dextri m. cordis.

Bronchitis purulenta.

Pneumoniae lobulares lohi inf. pulmonum amborum.

Cholelithiasis.

Cystitis chronica.

Oedema pulmonum.

Hier volgt het verslag van de uitkomsten, verkregen bij het macro- en microscopisch onderzoek der voornaamste afwijkingen.

Het lijk van de zeer magere vrouw toont geen oedemen, geen icterus, geen cyanose. In het voorste mediastinum wordt een 10 gram wegende thymusrest gevonden.

Het *hart* weegt 220 gram en is rechts iets gedilateerd. De punt wordt gevormd door de beide ventrikels. De valvulus mitralis is doorgankelijk voor twee vingers, de tricuspidalis voor drie vingers. Alle kleppen zijn gaaf. De rechter voorkamer is uitgezet en de wand van de rechter kamer is licht hypertrophisch. De dikte van den spierwand der linker kamer is 12 mm., van de rechter kamer 3 tot 4 mm. De hartspier is donkerbruin van kleur, iets troebel en gezwollen. De kransslagaderen toonen geen afwijkingen. Het ovale venster is doorgankelijk. Bij histologisch onderzoek blijkt de hartspier gesegmenteerd en gefragmenteerd te zijn. De dwarse streping is niet overal duidelijk en aan de polen der kernen is in de spiervezels bruin pigment opgehoopt.

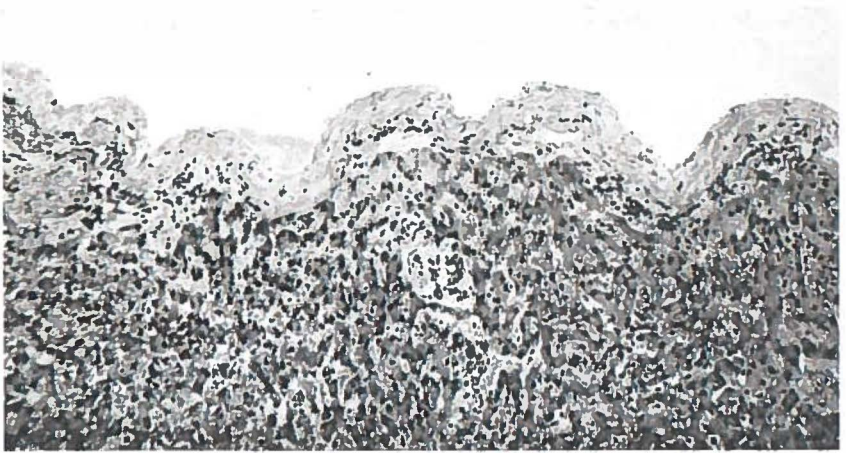
De onderkwabben der *longen* hebben een verminderd luchtgehalte en toonen op doorsneden onregelmatige, donkergekleurde doffe plekken. Bij druk komt uit deze vaste brokkelige haarden troebel vocht te voorschijn. De bronchi die roode slijmvliesen hebben, zijn vrijwel overal, maar in de onderkwabben het sterkst, met etterig slijm gevuld. De longblaasjes in de vaste haarden blijken bij histologisch onderzoek etterig exsudaat te bevatten.

De *urineblaas* is gevuld met troebele, gele urine, waarin fibrinevlokken. Het slijmvlies, donkergrauw van kleur, is korrelig van oppervlakte.

De *schilddklier* is sterk vergroot; ze weegt 85 gram. Op doorsnede toont het hruingrijze schildklierweefsel geen duidelijk met het hloote oog zichtbare, met colloïd gevulde blaasjes. Het histologische beeld toont de veranderingen, welke kenmerkend zijn voor de ziekte van Basedow. De wand der follikels bestaat uit éénlagig cilindrisch epitheel, dat hier en daar ingestulpte plooien toont. Sommige follikels bevatten normaal colloïd, andere zijn leeg of gevuld met abnormaal gekleurd colloïd. In het bindweefselstroma he vinden zich ophooping van lymphocyten.

De *lever* reikt in de mediaanlijn 13 cm. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni en in de rechter mamillairlijn 2 cm. onder den ribbehoog. Het gewicht bedraagt 995 gram. De rand is scherp, het oppervlak is fijnhobbelig. De kleur is donkerhruin. Op doorsnede toont het leverweefsel lichte muskaatnootteekening. De consistentie is deegachtig, niet-breekbaar. Aan vaten en galgangen neemt men geen afwijkingen waar. De *galblaas*, wier wand niet verdikt is, bevat groengekleurde gal en talrijke gefacetteerde steentjes.

In de met haematoxyline-cosine gekleurde coupes blijkt de kapsel gerimpeld te zijn. Zie afb. 36. Onder de kapsel bevindt zich een dun



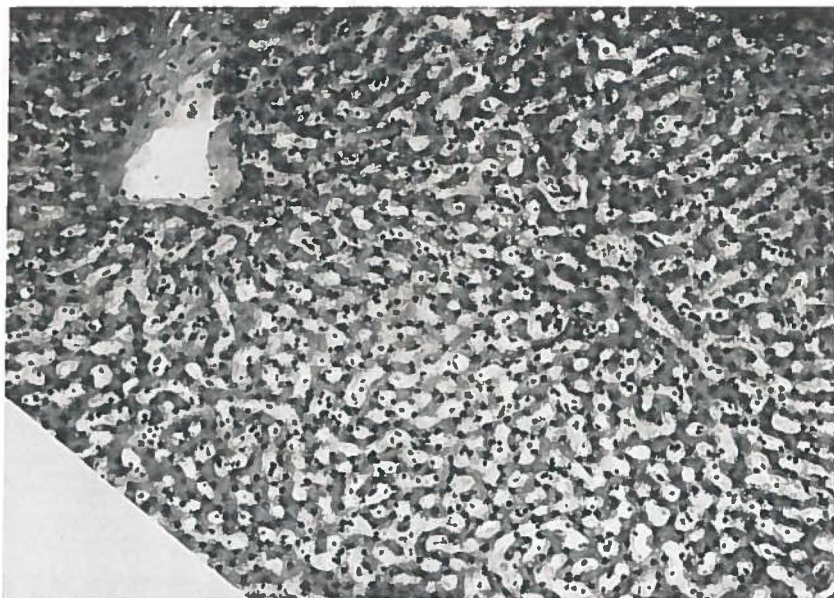
Afb. 36. Microphoto van de lever van geval XIV, vergrooting 100 maal. Haematoxyline-eosine.

Gerimpelde kapsel met een smalle laag subcapsulair bindweefsel. Het leverweefsel is atrophisch.

laagje bindweefsel en ziet men wijde ruimten tussen de meestal smalle levercelbalkjes. Deze ruimten beantwoorden waarschijnlijk aan de oorspronkelijke lumina der capillairen. Ze zijn meestal gevuld met bloed, gemengd met enkele lymphocyten en leucocyten en met rose gekleurde cellen, welke een samengeklonterde kern bezitten en vermoedelijk ziekelijk veranderde endotheelcellen zijn.

Op andere plaatsen vindt men er geen bloed in, doch slechts een wolkige massa, waarin dezelfde bovengenoemde cellen gelegen zijn. De wand der capillairen is door deze wolkige massa van de levercellen afgelicht. Wandcellen komen er weinig in voor, doch wanneer zij gevonden worden, zijn ze duidelijk op eenigen afstand van de levercellen gelegen. Overal in het subcapsulaire leverweefsel vindt men deze eigenaardige substantie tussen de levercellen en den wand der capillairen. Slechts op enkele plaatsen treden in de wolkachtige massa eenige uiterst fijne doch duidelijk zichtbare vezels op. De levercellen zijn overwegend smal en langwerpig, terwijl het protoplasma vaak fijndruppelig is. De kernen klenren zich over het algemeen vrij goed. De celvorm is enigszins grillig en vertoont uithollingen of indeukingen. Het halkverband is vaak verbroken, zoodat verschillende cellen geïsoleerd komen te liggen.

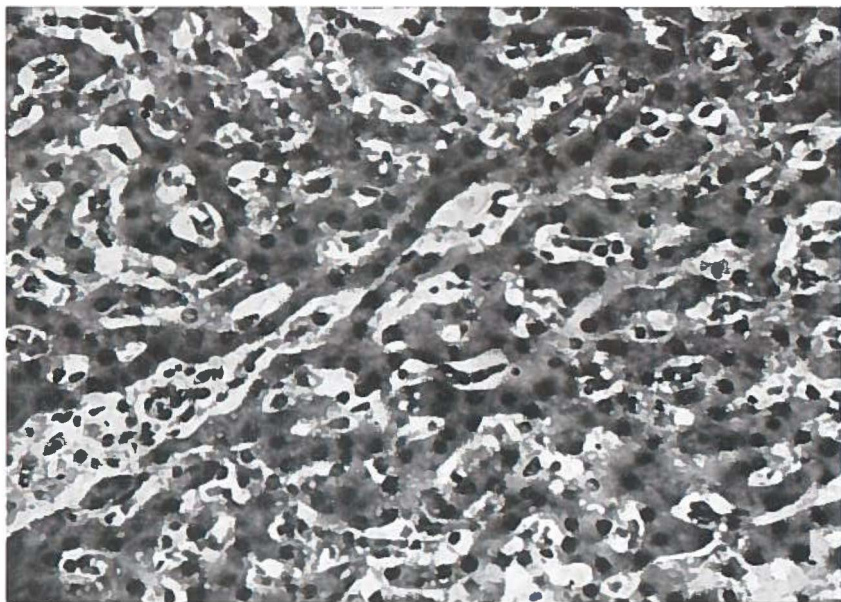
In de diepere gedeelten van de lever is de oorspronkelijke bouw der eilandjes overal duidelijk te herkennen. De venae centrales zijn niet of zeer weinig verwijd. Ook hier vindt men, niet alleen in de centrale, doch ook in de periphere gedeelten der eilandjes, wijde ruimten, welke de smalle lever-



Afb. 37. Microphoto van de lever van geval XIV, vergrooting 125 maal. Haematoxyline eosine.

Atrophie van het leverparenchym. De levercelbalken zijn opvallend smal, de ruimten der capillairen zeer wijd.

cellen of levercelbalken van elkaar scheiden. Zie afb. 37. De levercellen zijn zoowel in het midden als in de intermediaire of periphere gedeelten der eilandjes smal, langwerpig en vaak grillig van vorm. Soms liggen zij nog in halsverband, hoewel vaak uitgebreide dissociatie is opgetreden. De levercellen worden van elkaar gescheiden door een ruimte, waarin vrij veel kleine ronde cellen voorkomen. Wandcellen of duidelijk herkenbare roode bloedlichaampjes vindt men slechts vrij zelden. Komen hier en daar enkele platte wandcellen voor, dan liggen deze meestal op eenigen afstand van de levercellen. Zie afb. 38. Ook hier vindt men bijna overal tusschen den wand der capillairen en de levercellen een wolkige massa, waarin op sommige plaatsen een paar vezeltjes te zien zijn, terwijl men er op andere plaatsen infiltraten van kleine ronde cellen en eenige platte en spoelvormige cellen in aantreft. Hier en daar wijken de levercellen zeer sterk uiteen en worden zij klein en grillig van vorm. Zij worden dan van elkander gescheiden door een vezelige, draderige massa, waarin eveneens kleincellige infiltraten, maar ook eenige endotheelcellen en hier en daar eenige cellen met spoelvormige kernen voorkomen. In verschillende levercellen of resten van levercellen onthreken de kernen. Het bindweefsel in de espaces-portes is ook iets vermeerderd en



Afb. 38. Microphoto van de lever van geval XIV, vergrooting 220 maal. Haematoxyline-eosine.

Pericapillair oedeem. De endotheelcellen der capillairen zijn van de levercellen afge- licht. In de capillairen bevindt zich weinig of geen bloed, terwijl het aantal kleine, donkergekleurde cellen is toegenomen. Levercellen smal en langwerpig, met fijn- drup- pelig protoplasma.

bevat, naast een middelmatige hoeveelheid zgn. galgangwoekeringen, ook eenige infiltraten van kleine ronde cellen. In sommige bindweefselbanden liggen duidelijk zichtbare resten van levercellen.

Coupees gekleurd met Soedan III geven haast geen afwijkingen te zien.

In Bielschowsky-paeparaten valt op, dat de tralievezels verbreed en vermeerderd zijn. Men vindt deze vezels diffuus door vrijwel het geheele praeparaat heen, evenwel niet om de venae centrales. In die gebieden, waar het leverparenchym nagenoeg verdwenen is, zijn de tralievezels aanzienlijk verbreed en vermeerderd en nemen zij het karakter van bindweefsel aan.

Samenvatting: Deze 50-jarige vrouw, sinds 2 jaar lijdende aan m. Basedowii, blijktens de tachycardie, den exophthalmus, het zweeten, de struma en de nervositeit, overlijdt onder verschijnselen van dubbel- zijdige pneumonie en cystitis.

De lever weegt 995 gram. De oppervlakte is fijnhobbelig; de kleur is donkerbruin. Op de doorsnede vindt men een aanduiding van muskaatnootteekening. De consistentie is deegachtig, niet breekbaar.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de kapsel gerimpeld te zijn. Onder de kapsel bevindt zich een dun laagje bindweefsel en worden verder de smalle atrophische levercelbalkjes van elkander gescheiden door capillairen, die meer of minder duidelijk zichtbaar bloed bevatten, en die veelal door een licht rose gekleurde zône van de levercellen gescheiden zijn. In de lumina worden eenige lymphocyten, leucocyten en soms necrotische endotheelcellen aangetroffen. Het protoplasma der meestal min of meer gedissocieerde levercellen toont fijndruppelige degeneratie.

Ook in het meer naar binnen gelegen leverweefsel zijn de cellen sterk atrophisch. Zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes wordt de wand der capillairen vaak door een smalle, rose gekleurde zône van de levercellen gescheiden. Hier en daar vindt men vezelhnndels, te midden waarvan levercelresten, infiltraatjes van kleine, ronde cellen en eenige platte cellen gelegen zijn. De espaces-portes zijn iets verbreed; ze toonen matige zgn. galgangwoekeringen en eenige infiltratie van kleine, ronde cellen.

GEVAL XV. (S. 3890).

Anamnese. Deze 64-jarige vrouw is altijd wat zenuwachtig geweest en heeft reeds lang last van beven der handen. Vooral sinds den laatsten tijd is zij spoedig vermoeid en klaagt zij over hartkloppingen. In de allerlaatste maanden is zij zeer vermagerd. Sedert eenige weken klaagt zij tevens over pijn bij het urineeren. Ook heeft zij in dezen tijd last gekregen van een erg drogen mond en van hoofdpijnen. De eetlust is matig; de ontlasting traag; de slaap onrustig.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een nerveuze, regelmatig gebouwde vrouw. De huid is droog. Aan de onderbeenen bestaat een licht oedeem. De pols is frequent, 136, klein, gespannen, regulair, aequaal, synchroon en symmetrisch. De arteriae brachiales zijn iets verhard en loopen geslingerd. De bloeddruk bedraagt 148/80. De schildklier is niet te voelen. Het hart is naar links iets vergroot. De longen toonen geen bijzondere afwijkingen. De lever is even te voelen. In de urine is, naast een zeer kleine hoeveelheid eiwit, veel urobiline aanwezig. In het sediment komen veel leucocyten voor. De grondstofwisseling bedraagt 35 %+. Bij Röntgenologisch onderzoek blijkt het hart niet vergroot te zijn. Het electrocardiogram toont, behalve invloed van den tremor, geen afwijkingen.

De proef van Fiessinger geeft de volgende uitkomsten: I: 120 cc : 12 % : 1.44 gram; II: 0; III: 0; IV: 0. Totale hoeveelheid afgescheiden galaktose 1.44 gram.

Ondanks behandeling met nrotropine behoudt patiënte veel last van de hlaasontsteking. Zij wordt daarom gespoeld met oplossing zilvernitraat en met hoorwater. De temperatuur loopt op tot 39°. In plaats van urotropine krijgt zij nu drie maal daags 100 milligram pyridium. De temperatuur daalt tot 37,8°. Na eenige dagen echter wordt patiënte weer erg onrustig en klaagt vooral over pijn na het wateren. De polsfrequentie neemt toe tot 120; de temperatuur stijgt weer tot 38,5°. In den loop van den dag gaat patiënte zeer snel achteruit. De pols wordt zeer frequent (150/180) en is nauwelijks meer voelbaar. Ze zweet zeer sterk en geraakt 's avonds in coma; de bloedsdruk is dan 80/50. Er wordt bloedtransfusie verricht en tevens cortine en lugol toegediend; zonder resultaat echter. Ondanks intraveneuze inspuitingen met ephedrine en met lugol, blijft het coma voortduren en korten tijd daarna overlijdt patiënte.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. 10 uur post mortem wordt de sectie verricht. Op grond van de gevonden afwijkingen wordt de diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Pericarditis serofibrinosa acuta.

Pyelonephritis acuta bilateralis.

Cystitis acuta.

Dilatatio cordis totius.

Het verslag van het macro- en microscopisch onderzoek der belangrijkste afwijkingen laat ik hier volgen.

Lijk van een regelmatig gehouwe vrouw, in goeden voedingstoestand. Het lichaamsgewicht bedraagt 59.7 kg. Geen oedemen, geen icterus, geen cyanose. In het voorste mediastinum is op de plaats van de zwezeriksklier alleen vetweefsel aanwezig. Het hartzakje bevat geel troehel vocht. Het epicard en het pericard zijn rood geïnjecteerd en met fibrine bedekt.

Het hart weegt 350 gram. Het epicard is met fibrine bedekt. De stompe punt wordt door beide ventrikels gevormd. De consistentie is links normaal, rechts iets verlaagd. De valvula mitralis en de tricuspidalis zijn beide voor drie vingers doorgankelijk. Alle kleppen zijn gaaf, behoudens een geringe basale sclerose aan de aortakleppen. De hartsholten zijn gedilateerd. De dikte van de hartspier bedraagt links 8 mm. rechts 2 tot 3 mm. De kranslagaderen loopen niet geslingerd, maar toonen toch aan den binnenkant onregelmatige geelwitte verdikkingen. Het foramen ovale is gesloten. Behalve segmentatie en fragmentatie en pigmentophoopingingen aan de polen der kernen toonen de spiervezels in de histologische coupes geen ziekelijke veranderingen.

De nieren wegen te zamen 255 gram. De kapsels laten goed los. Het oppervlak is glad, met hier en daar enkele grillige, grove intrekkingen. De breekbaarheid van het roodbruine nierweefsel is iets verhoogd. Op het sneevlak is de grens tusschen schors en merg overal scherp. De fijnere teekening van de

schors is onduidelijk. De nierbekkens zijn niet verwijd, doch hun slijmvliezen toonen sterke vaatinjectie en kleine puntvormige bloedingen. Bij histologisch onderzoek van de nieren blijkt, dat het epitheel der nierkanaaltjes troebel gezwollen is en hier en daar gedesquameerd.

De *schilddklier* is niet vergroot: zij weegt 20 gram. Op doorsnede toont het bleekbruine schilddklierweefsel geen met het bloote oog herkenbare met colloïd gevulde blaasjes. Hoewel de schilddklier niet vergroot is, toonen histologische coupes van het orgaan toch duidelijk alle kenmerken van de struma Basedowiana. Men ziet overal een dichte toeneming van bindweefsel. De follikels zijn wisselend van grootte en het epitheel is voor het grootste deel cilindrisch. Hier en daar is het gedesquameerd, elders toont het ingestulpte plooien. Sommige follikels bevatten normaal colloïd, andere abnormaal gekleurd of heelemaal geen colloïd. In het hyperaemische bindweefselstroma worden enkele lymphocyten-infiltraten aangetroffen. Prof. Wegelin, die tijdens een bezoek te Groningen deze coupes gezien had, verklaarde zich met de diagnose accoord.

De rand van de *lever* reikt in de mediaanlijn 11 cm. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni en in de rechter mamillairlijn 2 cm. onder den ribbeboog. Het gewicht bedraagt 1110 gram. De oppervlakte is glad; de kleur is bleek roodbruin. Op de sneevlakte is de tekening duidelijk en onregelmatig. De breekbaarheid van het leverweefsel is normaal.

In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes blijkt het volgende: de kapsel is licht gegolfd. Zoowel onmiddellijk onder de kapsel als in dieper gelegen leverweefsel is het beeld vrijwel gelijk. Overal, in alle coupes, wordt men getroffen door een zekeren rijkdom aan kernen. De bouw der eilandjes is niet overal even duidelijk. De venae centrales zijn wijd en de wand is vaak min of meer vezelig verdikt.

De levercellen zijn vooral in de centrale gedeelten der eilandjes klein en dikwijls met geelbruin pigment gevuld. De kernen zijn ongelijk van grootte en kleuren zich verschillend. De capillairen zijn in deze gedeelten nogal wijd en bevatten meestal gehaemolyseerd bloed en enkele donker-gekleurde ronde cellen. De endotheelcellen liggen tegen den wand der capillairen aan en toonen weinig of geen afwijkingen; soms is eenige samenklontering van chromatine waar te nemen. In de peripherie der eilandjes zijn de levercellen grooter en ook plomper van vorm. De kernen toonen ook hier samenklontering van chromatine en soms schuimige ontarding, terwijl het protoplasma vettige degeneratie te zien geeft. De capillairen zijn iets verwijd, doch niet in die mate als men in de centrale gedeelten der eilandjes aantreft.

Soms vindt men hier en daar levercellen, waarin 3 tot 4 kernen voorkomen, en waar omheen dan endotheelcellen en kleine ronde cellen gegroepeerd zijn. Ook op andere plaatsen in het praeparaat wordt men getroffen door de aanwezigheid dezer eigenaardige infiltraatjes. Men ziet dan meestal een klein of groot aantal endotheelcellen, kleine en groote cellen, die zoowel ronde als ellipsvormige, driehoekige als halvemaaanvormige kernen bezitten, in de omgeving van kleine levercellen of resten hiervan. Zijn deze gebieden wat uitgestrekter, dan kan men een beginnende vezelvorming waarnemen.

Ook treden dan wel leucocyten op. In deze gebieden vormen de levercellen vaak overgangen naar zgn. galgangwoekeringen. De espaces-portes kunnen iets verbreed zijn, zij toonen veel bloedingen. eenige zgn. galgangwoekeringen en nu eens meer, dan weer minder infiltraten van kleine ronde cellen. Hier en daar liggen in het willekeurig verspreide nieuwgevormde bindweefsel eenige resten van levercellen.

Bij de coupes gekleurd met *Soedan III* vindt men, meestal in de periphære gedeelten der eilandjes, geringe, grof-druppelige vervetting.

Van Gieson-praeparaten laten een licht gegolfde kapsel zien. In het leverweefsel onder de kapsel vindt men niet te veel bindweefsel. De venae centrales zijn hier en daar verwijd en de wanden ervan iets verdikt. Men krijgt den indruk, dat de eilandjes kleiner zijn dan normaal. Zoowel in de subcapsulaire als in de diepere lagen van de lever liggen om en tusschen de levercellen fijne, licht gegolfde, rood gekleurde vezeltjes. Vooral tusschen de hier en daar aanwezige infiltraatjes treft men vele vezeltjes aan.

In de volgens *Bielschowsky* gekleurde coupes ziet men, dat de venae centrales verwijd zijn en een ongelijkmatige lichte toeneming van reticuline-vezels in den wand vertoonen. Slechts op enkele plaatsen vindt men een vermeerdering der vezels in de centra der eilandjes. De tralievezels zijn over het algemeen verbreed en vermeerderd. Zij ontspringen de atrophische levercellen. In de gebieden, waar het leverepitheel bijkans verdwenen is, krijgt men een vlechtwerk van breede vezels te zien.

Samenvatting: Deze 64-jarige vrouw wordt in de kliniek opgenomen wegens klachten, wijzende op hyperthyreose: zenuwachtigheid, beven der handen, vermagering en verhoogde grondstofwisseling (35 % +). Bovendien heeft zij klachten in verband met de blaas en de temperatuur is iets verhoogd. Na eenige weken wordt zij erg onrustig; ze begint te braken en er treedt tachycardie op. Kort daarna wordt ze comateus. De polsfrequentie loopt op tot 150—180. Ondanks alle therapie overlijdt zij spoedig.

Bij de sectie vindt men, behalve een struma Basedowiana, pericarditis serofibrinosa en cystitis met acute pyelonephritis. Het hart is gedilateerd. De lever is klein en weegt 1110 gram. Op de sneevlakte is de teekening duidelijk. De peripherie der eilandjes is geel en de centra zijn als roode puntjes of strepen zichtbaar.

Bij microscopisch onderzoek wordt een algemeene atrophie van het leverparenchym gevonden, welke vooral in de diepere lagen het duidelijkst is. Vele levercellen bevatten geelbruin pigment. De centrale venen zijn verwijd en de wanden zijn hier en daar verdikt. Verder worden in willekeurige gebieden celinfiltraatjes aangetroffen, welke

om geïsoleerd liggende levercellen of resten van levercellen gegroepeerd zijn. Het bindweefsel in de espaces-portes is somtijds iets vermeerderd. Men vindt er zgn. galgangwoekeringen in en onregelmatige infiltraten van kleine ronde cellen. Zoowel met Van Gieson- als met Bielschowsky-kleuring is een vermeerdering van vezeltjes om de atrophische levercellen te zien.

GEVAL XVI. (S. 3892).

Anamnese. Deze 40-jarige vrouw is sinds eenige maanden erg vermagerd en voelt zich zeer vermoeid en nerveus. Ook is haar hals veel dikker geworden en heeft zij veel last van zweeten. Vooral in den laatsten tijd voelt ze zich erg angstig en gejaagd en heeft ze af en toe hartkloppingen. De menstruatie is de laatste maanden erg onregelmatig. De jongste zuster van patiënte is overleden na strumectomie.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een zeer onrustige en angstige vrouw, welke in goeden voedingstoestand verkeert. De handen beven erg. De huid is warm en vochtig. Er bestaat sterke dermatographie. Patiënte is noch anaemisch, noch icterisch of cyanotisch. De pols is frequent, 120, regulair, aequaal, goed gevuld en gespannen. De bloedsdruk bedraagt 205/95. Beiderzijds bestaat exophthalmus. Het symptoom van Moebius is positief. De schildklier is duidelijk vergroot. Er zijn lichte vaatgeruischen te hooren. Het hart toont geen afwijkingen. De longen evenmin. Lever en milt zijn niet te voelen.

Tijdens haar verblijf in de interne kliniek krijgt patiënte een angina catarrhalis. Zij begint te koortsen en wordt erg onrustig. Na eenige dagen treedt een diep coma in. De pols wordt zeer rad en klein. De temperatuur stijgt tot 41°. Weldra overlijdt patiënte.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. 21 uur post mortem wordt sectie verricht. Op grond van de gevonden afwijkingen wordt de diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Angina catarrhalis.

Hypertrophia et dilatatio m. cordis.

Hyperplasia thymi.

Haemorrhagia subarachnoidealis pervia.

De voornaamste afwijkingen in de organen zullen hier uitvoerig worden beschreven.

Lijk van een ietwat tengere vrouw, in matigen voedingstoestand. Er bestaat een spoor oedeem aan de enkels. De zwezeriksklier weegt 30 gram.

Het hart is grooter dan de vuist; het gewicht bedraagt 385 gram. De stompe punt wordt in hoofdzaak door den linker ventrikel gevormd. De valvula mitralis is voor twee, de tricuspidalis voor drie vingers doorganke-

lijk. Alle kleppen zijn gaaf. De hartsholten zijn gedilateerd. De hartspeer is links 10—12 mm dik, rechts 3—5 mm. Het spierweefsel is rood van kleur, helder. De coronairvaten toonen geen afwijkingen. Het foramen ovale is gesloten. Histologische coupes van de hartspeer toonen geen bijzondere afwijkingen, behoudens een lichte verheeding van de vezels van den rechter kamerwand.

De *schildklier* is licht vergroot en weegt 40 gram. De oppervlakte is glad. Op doorsnede toont het bruingrijze schildklierweefsel geen duidelijk met het bloote oog zichtbare, met colloïd gevulde blaasjes. Bij histologisch onderzoek blijkt, dat in het bindweefselstroma hier en daar ophooping van lymphocyten aanwezig zijn. De grootte der follikels is vrij sterk wisselend. Sommige bevatten normaal gekleurd colloïd, vele echter zijn leeg of gevuld met colloïd, dat zich lichter of donkerder dan normaal kleurt. In het pathologische colloïd liggen talrijke afgestooten epitheelcellen. In de meeste follikels is het epitheel hoog cilindrisch, terwijl het in sommige uitpuilende papillen in het lumen vormt. Alles te zamen dus een histologisch heeld, dat kenmerkend is voor de struma Basedowiana.

De rand van de *lever* reikt in de mediaanlijn 6 c.m. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni en in de rechter mamillairlijn 2 c.m. boven den ribbeboog. De lever is tamelijk klein en weegt 1185 gram. Het oppervlak is glad, de kleur roodbruin. De rand is scherp, de consistentie normaal. Op de sneevlakte is de teekening tamelijk duidelijk, hier en daar wat vlekkelig. Uit de vaten komt een weinig bloed.

In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes blijkt, dat de kapsel glad is. Zoowel onder de kapsel als in de dieper gelegen gedeelten toont het leverweefsel overal een relatieven celrijkdom, doordat er een diffuse atrophie van het leverparenchym bestaat. De venae centrales zijn over het algemeen iets te wijd en de wanden kunnen licht tot matig verdikt zijn. De in de eilandjes centraal gelegen levercellen zijn over het algemeen klein, onregelmatig en kantig van vorm. Vaak ontbreekt de kern, of, zoo deze aanwezig is, vertoont zij degeneratieve verschijnselen. In de centrale gedeelten der eilandjes zijn de capillairen iets te wijd en bevatten meestal gehaemolyseerd bloed en enkele kleine ronde cellen. Meestentijds zijn normale wandcellen aanwezig. Ook in de periphere gedeelten maken de capillairen den indruk iets te wijd te zijn. Op sommige plaatsen kan zelfs de capillaire verwijding sinusoïde vormen aannemen. De levercellen zijn dan zeer smal. In deze capillairen liggen veel lymphocytenachtige cellen. Merkwaardig is het, dat men hier en daar kleine gebieden van levercellen aantreft, welke door-groeid of omgeven zijn door bindweefsel. De levercellen zijn dan klein en liggen ver uiteen. Het bindweefsel in de espaces-ports is vrijwel niet verbreed en bevat eenige zgn. galgangwoekeringen en ongelijkmatige, doch niet talrijke infiltraten van kleine, ronde cellen.

Kleuring met Soedan III toont, dat er matige, zoowel centrale als periphere grof-druppelige vervetting aanwezig is.

Van Gieson-praeparaten toonen een gladde kapsel. De centrale venen zijn licht verwijd en de wand is soms plaatselijk opeens verdikt. Op vele

plaatsen vindt men roode vezeltjes om en tusschen de levercellen. De espaces-portes zijn niet of nauwelijks verbreed.

In Bielschowsky-praeparaten ziet men, dat de kapsel glad is. Om de meeste venae centrales is een duidelijke toeneming van reticulinevezels aanwezig. Vaak ziet men gebieden van vezelvorming, die van deze venen uitgaan. Deze vezelvorming vindt echter ook elders plaats, in geheel zelfstandige, geïsoleerd gelegen gebieden.

Samenvatting: Deze 40-jarige vrouw is wegens onrust bij m. Basedowii in de kliniek opgenomen, met lichte glycosurie en een angina catarrhalis. Deze laatste verergert tot een angina lacunaris met hooge koorts. Spoedig daarna treedt een collaps in en overlijdt patiënte, ondanks allerlei venense injecties, die slechts zeer kort effect hebben gehad.

Bij sectie wordt een angina catarrhalis gevonden en hyperplasie van de thymus. Het hart is verwijd en gehypertrophieerd. De struma toont duidelijk het beeld, dat kenmerkend is voor de m. Basedowii. De lever is klein en weegt 1185 gram. Op de sneevlakte is de teekening duidelijk, doch hier en daar wat vlekkelig. Bij microscopisch onderzoek blijkt een algemeene atrophie der levercellen te bestaan, die in de centrale gedeelten der eilandjes het duidelijkst is. Deze cellen maken een necrobiotischen indruk. De centrale venen zijn te wijd en de wand is soms eenigszins verdikt. De capillairen zijn zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes te wijd. Deze capillairverwijdingen kunnen sinusoïde vormen aannemen. In willekeurige gebieden treden enkele celfiltraatjes op in de omgeving van geïsoleerd liggende levercellen of resten van levercellen. Het bindweefsel in de espaces-portes is niet verbreed, maar bevat eenige zgn. galgangwoekeringen en enkele onregelmatige infiltraten van kleine, ronde cellen. Met de kleuring volgens Van Gieson zijn fijne vezeltjes om en tusschen de levercellen te vinden.

GEVAL XVII. (S. 4050).

Anamnese. De klachten van deze 34-jarige vrouw dateeren sinds een jaar. Het is begonnen met een benauwd gevoel in de halsstreek. Daarna heeft zij last gekregen van hartkloppingen en spoedige vermoeidheid. Geleidelijk is zij vermagerd en waarschijnlijk wel 20 pond afgevallen. Sinds de laatste maanden is ze zeer zenuwachtig en prikkelbaar. Haar hoofdhaar valt uit.

haar handen beven; ze is heesch. Bovendien heeft zij frequente ontlasting.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een tener vrouw-tje. Ze is niet gejaagd. Het lichaamsgewicht bedraagt 48,3 Kg. De huid is warm en vochtig. Er bestaat geen icterus, geen cyanose, geen oedemen. De pols is iets frequent, 76, celer, regulair, synchroon en symmetrisch. De bloedsdruk bedraagt 150/70. Het hoofdhaar is dun geplant. Beiderzijds bestaat lichte exophthalmus, links meer dan rechts. De convergentie is verminderd; het symptoom van Graefe is positief, van Stellwag negatief. De schildklier heeft de grootte van een sinaasappel. „Schwirren” is duidelijk waarneembaar. Het hart en de longen toonen geen afwijkingen. De lever is niet te voelen. De milt reikt één vingerbreed onder den ribbeboog. De urine bevat veel urobiline. De grondstofwisseling bedraagt 35 %+. Bij de proef van Fiessinger wordt in het geheel 2,8 gram galactose uitgescheiden. Na eenigen tijd verpleegd te zijn, wordt patiënte in vrij gunstige conditie ontslagen.

Een maand later echter komt ze, weer ernstig ziek, in de kliniek terug. Zij wordt nu bestraald, doch de grondstofwisseling wil niet dalen. Daar bovendien de vermagering ernstige vormen heeft aangenomen, durft men geen strumectomie verrichten, maar besluit de schildklierarteriën af te binden. Na deze operatie gaat zij geleidelijk achteruit en vermagert nog meer. 4½ maand nadat ze voor het eerst in de kliniek is opgenomen, overlijdt zij aan algeheele uitputting.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Op grond van de afwijkingen, gevonden bij de sectie, die 15 uur post mortem wordt verricht, wordt de volgende diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Hypertrophia m. cordis totius levis.

Pneumoniae lobulares lobi inferioris pulm. amborum.

Infarctus lienis.

Splenitis acuta.

Ulcera intestini ilei parva.

Thrombosis venae iliacae sinistrae.

Emaciatio.

Een verslag van het macro- en microscopisch onderzoek van de voornaamste afwijkingen laat ik hier volgen.

Lijk van een zeer sterk vermagerde vrouw: „vel over been”. Het spierbeenstelsel is zeer weinig ontwikkeld. Beide oogen puilen sterk uit. Er is flink oedeem rond beide enkels, vooral links. Aan den hals zijn de overblijfselen van de operatiewonde zichtbaar.

Het hart is iets te groot en weegt 235 gram. Het reikt ver naar links. De punt wordt gevormd door den linker ventrikel; het is flink samengetrokken. De valvula mitralis is doorgankelijk voor twee, de tricuspidalis voor nauwelijks drie vingers. Alle kleppen zijn gaaf. De linker kamer is licht gedilateerd. De hartspier is licht hypertrophisch. De dikte bedraagt links 11 mm., rechts 3 tot 4 mm. Op doorsnede is de spier roodbruin. De kransslagaderen loopen niet geslingerd en toonen nagenoeg geen veranderingen aan den binnenkant.

Het ovale venster is gesloten. Het spierweefsel toont, bij histologisch onderzoek, geen bijzondere afwijkingen behoudens hier en daar wat pigmentophooping aan de polen der kernen.

De *milt* weegt 290 gram en is van weeke samenstelling; in de onderste pool bevindt zich een anaemisch infarct. Bij microscopisch onderzoek blijken er vele leucocyten in de pulpa aanwezig te zijn. Het onderste gedeelte van den dunnen darm toont een paar vlakke zweren, met niet-verheven, licht-ondermijnde randen. Ze tonen in de histologische coupes geen specifiek karakter. De linker vena iliaca blijkt door een brokkelige thrombusmassa verstopt te zijn.

De *schilddklier* is vergroot en heeft haar oorspronkelijken vorm behouden. De oppervlakte is hier hobbelig. Het gewicht bedraagt 60 gram. Op doorsnede toont het vaste bleek bruine weefsel geen duidelijk met het bloote oog zichtbare, met colloïd gevulde blaasjes. Histologische coupes geven het beeld te zien, dat voor de schilddklierafwijkingen bij de ziekte van Basedow kenmerkend is. De cubische tot cilindrische cellen vormen kleine, onregelmatige follikels, waarvan sommige vaag gekleurd colloïd bevatten, andere daarentegen zeer donker gekleurden inhoud. In dit colloïd treffen we vaak gedesquameerde cellen aan. Hier en daar toonen de follikels in het lumen uitpuilende plooien. Er is een duidelijke bindweefseltoeneming, waarin verspreid lymphocytenophooping en liggen, die echter niet groot en talrijk zijn. Hier en daar vindt men necrotische velden, waar omheen geen ontstekingsreactie is, vermoedelijk tengevolge van de afbinding der arteriën ontstaan. Dit is het beeld van een struma Basedowiana na J-behandeling.

De *longen* toonen in de onderkwabben lobulaire haarden; daarin wordt bij microscopisch onderzoek, etterig exsudaat gevonden.

De *lever* is klein, weegt 975 gram. De oppervlakte is glad, roodbruin, hier en daar vlekkelig geel. De consistentie is normaal. Op doorsnede is de kleur licht roodbruin; de tekening is duidelijk. De breekbaarheid is normaal. Vaten en galgangen toonen geen macroscopische afwijkingen.

In de met *h a e m a t o x y l i n e - e o s i n e* gekleurde coupes blijkt, dat de kapsel licht gegolfd is. Zoowel in het onder de kapsel als het dieper gelegen leverweefsel wordt men getroffen door een grooten kernrijkdom, doordat de cellen kleiner zijn dan normaal.

De centrale venen zijn matig of niet uitgezet. Hier en daar toonen ze eenige toeneming van bindweefsel in den wand. Zij zijn meestal leeg.

De levercellen zijn, zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes klein en smal en vaak wat afgerond. Het protoplasma is fijnkorrelig en de kernen zijn ongelijk van grootte. Soms bevatten ze twee of meer kernen. De capillairen zijn meestal niet verwijd en bevatten bloed of resten daarvan. De wandcellen liggen gewoonlijk tegen de levercellen aan, doch op sommige plaatsen zijn zij er duidelijk van afgelicht. De inhoud van de capillairen is op die plaatsen wolkachtig, terwijl het lumen vaak vernauwd is. De roodachtige inhoud bestaat uit gehaemolyseerd bloed, waarin eenige lymphocytair cellen voorkomen. De endotheelcellen en de cellen van Kupffer toonen vaak klonterige opeenhooping van chromatine.

Hier en daar ziet men, in de omgeving van losliggende levercellen of van resten hiervan, kleine opeenhoopingën van lymphocytenachtige cellen en van cellen met ellips- of worstvormige licht-gekleurde kernen. In deze infiltraatjes worden ook endotheelcellen en cellen van Kupffer aangetroffen.

De *espaces-ports* laten weinig bijzonderheden zien. Zij zijn niet verbreed, bevatten enkele galgangwoekeringen en hezitten sporadisch eenige celinfiltraatjes van kleine ronde cellen.

In de met Soedan III gekleurde coupes ziet men in de periphäre gedeelten der eilandjes matige grofdruppelige vettige degeneratie.

Bij elastine-kleuring wordt zoowel in het subcapsulaire als in het dieper gelegen leverweefsel zeer geringe toeneming van elastische vezels gevonden.

Samenvatting: Deze 34-jarige vrouw, die blijkens haar sterke vermagering, verhoogde basale stofwisseling, zenuwachtigheid, heescheid, hartkloppingen, exophthalmus, struma en diarrhee aan de ziekte van Basedow lijdt, gaat dood aan algemeene uitputting nadat te voren een poging is gedaan om door het afbinden der schildklierarteriën een gunstigen invloed uit te oefenen op een zeer ernstigen algemeenen toestand. De lever weegt 975 gram. De oppervlakte is glad. Bij microscopisch onderzoek wordt een algemeene atrophie van het leverparenchym gevonden. De overige veranderingen, die men meestal bij de ziekte van Basedow aantreft, zijn slechts in zeer geringe hoeveelheid aanwezig.

CEVAL XVIII (S. 4125).

Anamnese. Deze vrouw van 51 jaar klaagt sinds ongeveer een jaar over hartkloppingen, vooral bij inspanning. Sinds 4 jaren heeft ze gemerkt, dat haar hals dikker is geworden. Den laatsten tijd heeft ze ook last van diarrhee en haar hoofdhaar begint uit te vallen.

Klinische gegevens. Bij onderzoek wordt een fijne tremor van de handen gevonden. Er hestaan oedemen aan de beenen. De schildklier is vergroot en als een symmetrische, pulseerende, elastische tumor te voelen. Er zijn duidelijke vaatgeruischen waarneembaar. Het hart is zoowel naar links als naar rechts vergroot. De longen zijn normaal. De lever is even te voelen. De basale stofwisseling bedraagt 68 % \pm . De pols is af en toe zeer onregelmatig. Het electrocardiogram toont het bestaan van boezemfibrilleren aan.

Bij de belastingsproef met glucose worden de volgende waarden gevonden. 0,092, 0,219, 0,177, 0,097, 0,070, 0,066. De urine blijft daarbij vrij van suiker. De proef van Fiessinger geeft de volgende uitkomsten:

I :	140 cc :	9 %	=	1.26 gram
II :	—			—
III :	—			—
IV :	—			—

Totale hoeveelheid afgescheiden galaktose: 1,26 gram

Onder invloed van de toediening van jodium wordt de algemeene toestand veel heter. De hasale stofwisseling daalt tot 18 % +. Het advies om zich te laten opereeren wil patiënte niet opvolgen en zij verlaat de kliniek.

Na een half jaar komt ze terug in zeer slechten toestand. Blijkens het electrocardiographisch onderzoek heeft ze thans ook atriumfibrillatie. Het hart is sterk uitgezet. Milt en lever zijn duidelijk vergroot. Ze heeft sterke oedemen aan de beenen en aan den rug. Ze krijgt nog bovendien een longontsteking en eenige dagen later overlijdt ze.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. De sectie vindt 7 uur post mortem plaats. Op grond van de gevonden afwijkingen wordt de volgende diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Dilatatio m. cordis totius.

Thrombosis auricularae dextrae m. cordis.

Hyperplasia lienis. Splenitis acuta.

Pneumoniae lobulares lobii inferioris pulmonum amhornm.

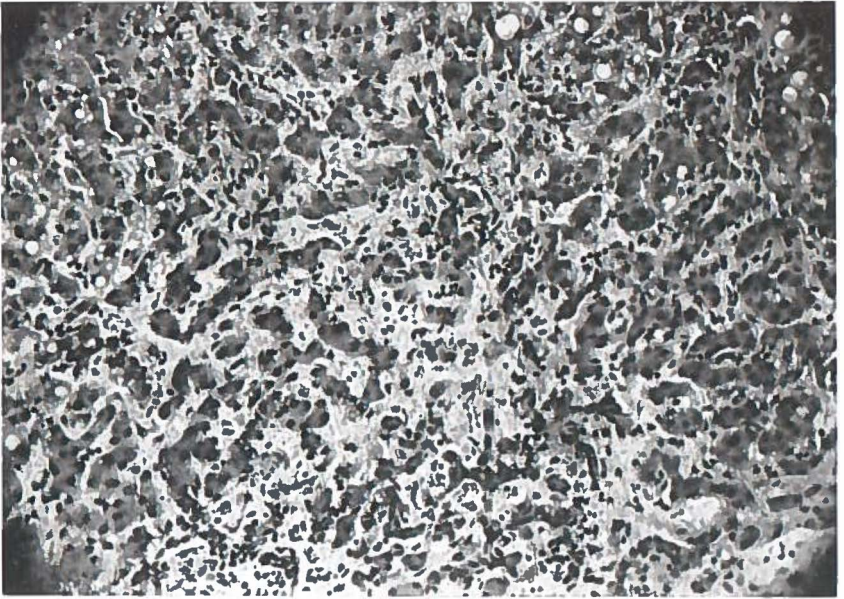
Het verslag van het macro- en microscopisch onderzoek der voornaamste afwijkingen laat ik hier volgen. Het is een lijk van een tenger-gebouwde, magere vrouw. De lichaamslengte bedraagt 1.56 M. Er zijn geen oedemen. Op de plaats van de thymus wordt alleen vetweefsel gevonden.

Het hart is iets grooter dan de vuist en weegt 350 gram. De punt is stomp en wordt door de heide ventrikels gevormd. Het is flink samengetrokken. De valvula mitralis is voor twee, de tricuspidalis voor drie vingers door-gankelijk. Alle kleppen zijn gaaf. De hartsholten, vooral de boezems, zijn sterk gedilateerd. In het rechter hartoor bevinden zich granwroode, adhaerente thrombusmassa's. De wand van de linker kamer meet 10 mm., van de rechter 2 mm. De hartspier is rood en helder. De kransslagaderen toonen geen afwijkingen. Het ovale venster is gesloten.

De consistentie van de onderkwabben der longen is verhoogd, vooral links onder. Op de sneevlakte zijn in de onderkwabben donkerroode doffe plekken te zien, waaruit hij druk troebel vocht te voorschijn komt. Bij histologisch onderzoek toonen deze vaste haarden met etterig exsudaat gevulde longblaasjes.

De milt weegt 400 gram. De kapsel is glad en gespannen. Op de sneevlakte toont het donkerroode, tamelijk weeke miltweefsel duidelijke, met het bloote oog zichtbare follikels.

Het gewicht van de lever bedraagt 1385 gram. De oppervlakte is glad, de randen zijn stomp. De sneevlakte toont de normale leverteekening. De hreekhaarheid is iets verhoogd. In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes blijkt de kapsel licht gerimpeld te zijn. Onder de kapsel vindt



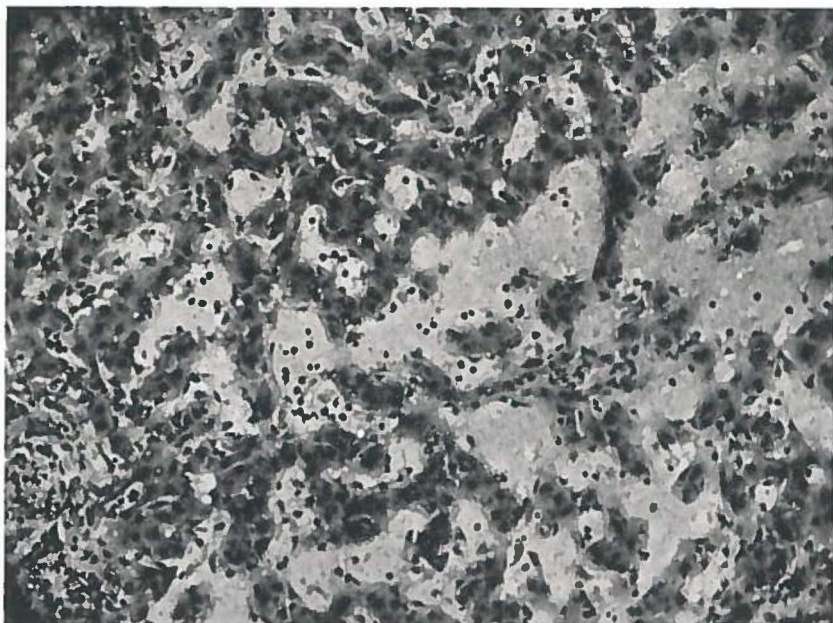
4/b. 39. Microphoto van de lever van geval XVIII, vergrooting 110 maal. Haematoxyline-eosine.

Sterke dissociatie der levercellen. Deze worden gescheiden door een vezelige massa, waarin, naast cellen met kleine ronde kernen, ook cellen met spoelvormige kernen voorkomen. Het histologische beeld lijkt hier op dat van een interstitieele hepatitis.

men een laagje bindweefsel, waarin men vaak eenige resten van levercelhalkjes aantreft. In dit vezelrijke weefsel bevinden zich opeenhooping van kleine donkergekleurde ronde cellen en verder cellen met platte of spoelvormige kernen. Veelal toonen de losliggende levercellen of levercelbalken een vermeerdering der kernen en vormen zij een overgang naar zgn. galgangwoekering.

In het leverweefsel, gelegen onder deze subcapsulaire bindweefsellaag is de oorspronkelijke bouw der eilandjes en der balken min of meer gestoord. Wel zijn de licht verwijde venae centrales duidelijk te onderscheiden, doch over het algemeen krijgt men den indruk, dat de eilandjes kleiner of meer samengedrongen zijn dan normaal.

De levercellen liggen niet in duidelijk als zoodanig te herkennen balkjes, doch vaak, of los, of in groepjes van 2, 3 tot 4 cellen op kleinen afstand van elkaar. Het protoplasma toont fijne druppels, terwijl de kernen eveneens regressieve veranderingen vertoonen. Vooral de geïsoleerde levercellen zijn klein, hoekig, vaak kernloos en zien er afgebrokkeld en afgeknaagd uit. Tusschen deze uiteengeweken levercellen of levercelbalkjes ligt een wolk-



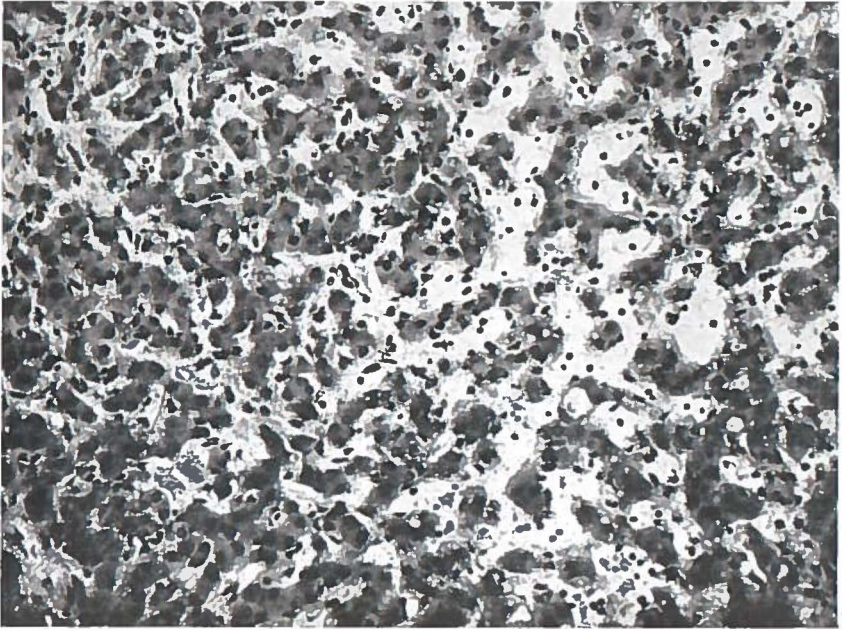
Afb. 40. Microphoto van de lever van geval XVIII, vergrooting 130 maal. Haematoxyline-eosine.

Sommige capillairen zijn uitgezet tot sinusoïde ruimten, terwijl andere nauwelijks verwijd zijn. Op vele plaatsen zijn de endotheelcellen van de levercellen afgelicht.

achtige, hier en daar nog roode bloedlichaampjes bevattende, soms draderige massa, waarin soms, behalve enkele platte endotheelcellen, ook eenige cellen met spoelvormige kernen voorkomen. Ook vindt men enkele kleine ronde donkergekleurde cellen; het beeld lijkt zeer veel op dat van een interstiële hepatitis. Zie afb. 39.

Verder vindt men in deze subcapsulaire partijen vele wijde, meestal gedeeltelijk met duidelijk waarneembaar bloed gevulde capillairen. De capillairen toonen vaak grillige vormen en kunnen in groote, met bloed gevulde sinusoïde ruimten overgaan. In deze ruimten drijven als het ware enkele levercellen of levercelresten en lymphocyten. Wandcellen ontbreken in vele gevallen. Hier en daar ziet men in de bloedlacunes fijne vezeltjes lopen. In de capillairen zelf vindt men meestal duidelijk zichtbare wandcellen, welke vaak op een geringen afstand van de levercellen liggen.

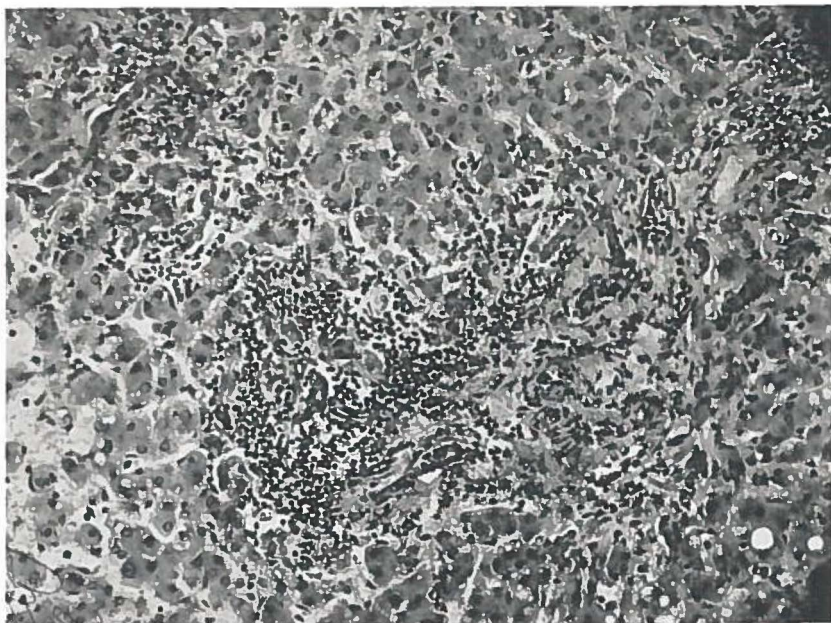
In de dieper gelegen delen van de lever is het beeld ongelijkmatig. Veelal zijn de centrale venen wat verwijd en is een zeer geringe bindweefselvermeerdering in den wand zichtbaar. De aangrenzende levercellen toonen duidelijk herkenbare balkjesstructuur, de tusschen haar ingesloten capillairen



Afb. 41. Microphoto van de lever van geval XVIII, vergrooting 130 maal. Haematoxyline-eosine.

Zeer wijde capillairen, waarin gehaemoliseerde bloedlichaampjes en een wolkige, soms vezelige substantie. De endotheelcellen van de capillairen zijn van de levercellen afgelicht.

zijn uiterst weinig nitgezet. Men kan dnidelijk wandcellen en stercellen van Kupffer onderscheiden. De periphere cellen der eilandjes bevatten in den regel groote vetdruppels. Op andere plaatsen daarentegen is de balkenstructuur geheel verdwenen. Men ziet grillig gevormde resten van levercelbalken, die 1, 2 of meer cellen lang en vaak niet meer dan één cel breed zijn en welke schijnen te drijven in groote, met elkaar communicerende, sinusoïde bloedlacunes, die hetzij met gchaemolyseerde bloedlichaampjes, hetzij met een eenigszins vezelige, rose massa gevuld zijn. Zie afb. 40. Tevens zijn er in deze lacunes leucocyten en lymphocyten te onderscheiden. De wand van een dergelijke lacune teekent zich niet altijd scherp af. Toch vindt men hier en daar platte wandcellen; deze liggen steeds op een kleinen afstand van de levercellen en soms is deze zelfs vrij groot. Dan is de ruimte tusschen de levercellen en de wandcellen met een draderige massa gevuld, welke zich niet onderscheidt van de veelal in het lumen der lacunes voorkomende massa's. Topographisch vertoonen deze gebieden geen samenhang met de centrale venen. Men treft ze althans vaker in de buurt van een driehoekje van Kiernan aan.



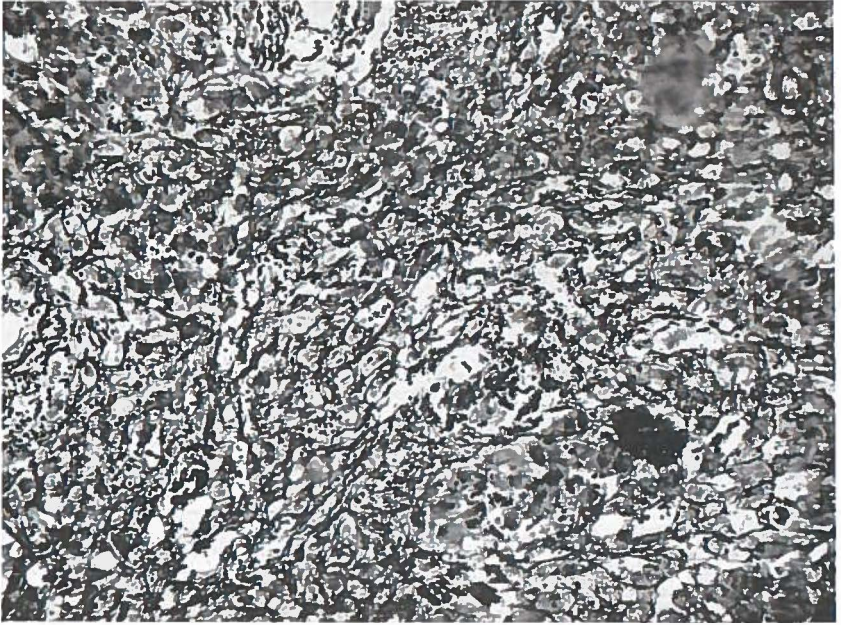
Afb. 42. Microphoto van de lever van geval XVIII, vergrooting 130 maal. Haematoxyline-eosine.

Kleincellig infiltraat in een driehoekje van Kiernan en in het aangrenzende leverweefsel. Duidelijke vezelvorming en eenige „galgangwoekeringen”.

Deze verschijnselen zijn op andere plaatsen nog duidelijker. De dissociatie heeft dan zoo groote afmetingen aangenomen, dat men nu losse, regressieve levercellen aantreft van bizarre vormen, waarbij de kernkleuring onduidelijk wordt en ook het protoplasma niet goed meer zichtbaar is. Op deze plaatsen treden nu in den wand van de nu zeer wijde lacunes langgerekte cellen op en krijgt men den indruk van vezelvorming. Op deze plaatsen ziet men ook verspreid vrij vele, op lymphocyten gelijkende cellen, die vaak in hoopjes bijeen liggen. Er is ook een geringe zgn. woekering van galgangen en vaak is het onmogelijk te zeggen, of wij te doen hebben met dergelijke nieuw gevormde galgangen, dan wel met resten van levercelhalkjes.

Verder ziet men verspreid door het praeparaat een buitengewone afwisseling in de wijdte van de capillairen. Bijzonder wijde capillairen gaan plotseling over in zeer nauwe en omgekeerd. Dit vindt men op zeer onregelmatig verspreide plaatsen. Zie afb. 41. Hier en daar, doch zeker niet overal, kan men ook in deze gedeelten zien, dat de wandcellen een weinig van de levercellen zijn afgelicht, speciaal in de gedeelten met zeer wijde capillairen.

In weer andere gebieden worden uitgebreide infiltraten van kleine ronde



Afb. 43. Microphoto van de lever van geval XVIII, vergrooting 110 maal. Kleuring volgens Bielschowsky.

De rastervezels zijn duidelijk in aantal en in dikte toegenomen. Zij ontspreiden de levercellen en vormen soms een dicht vlechtwerk.

cellen gevonden. Deze omgeven dan resten van een of meer levercellen. In deze gebieden treedt behalve rijke vezelvorming, duidelijke zgn. galgangwoekering op. Het bindweefsel om de espaces-portes is licht verbreed en bevat uitgebreide infiltraten van ronde cellen en vele zgn. galgangwoekeringen. Ook treedt hier en daar nieuwgevormd bindweefsel op, waarin dan, naast enkele resten van levercellen, celinfiltraten aanwezig zijn. Zie afb. 42.

So e d a n I I I -kleuring toont, dat er een vrij uitgebreide vervetting is, vooral van de periphre, doch soms ook van centraal gelegen cellen. Bovendien zijn niet zelden enkele stercellen van Kupffer vettig gedegenereerd.

De coupes gekleurd volgens V a n G i e s o n laten hier en daar een geringe vermeerdering van het bindweefsel van de centrale venen zien. Er is vooral in de gebieden van leverceldissociatie duidelijk vezelvorming zichtbaar. De vezels ontspreiden de restjes van levercellen. Plaatselijk verdichten zich deze vezels en zien we handen in de eilandjes uitstralen, welke of geleidelijk verdwijnen, of contact krijgen met van andere plaatsen uitgaande bindweefselvezels.

Met B i e l s c h o w s k y gekleurde coupes laten zien, dat ook de „Gitter-

fasern" zijn vermeerderd. Vaak zijn de vezels als het ware uiteengerafeld. Zij omspinnen de levercellen en vormen soms een dicht vlechtwerk. We zien dit duidelijk op afb. 43.

In een andere coupe zijn de subcapsulaire veranderingen niet bijzonder duidelijk. Er is wel een goed zichtbare plooïing van de kapsel en ook hier en daar wel eenige subcapsulaire atrophie, maar opvallend zijn de veranderingen hier zeker niet. Men vergete echter niet, dat deze coupe van een ander leverstukje is gesneden dan die van de haematoxyline-eosinepraeparaten.

Samenvatting: Deze 51-jarige vrouw, welke sinds 4 jaren aan struma lijdt, en klachten heeft wijzende op lichte hyperthyreose, overlijdt onder verschijnselen van ernstige myodcgeneratio cordis.

De lever weegt 1385 gram. De oppervlakte is glad, de kleur geelrood. De vaatjes zijn duidelijk uitgezet. De voorste rand is eenigszins stomp. De consistentie is normaal. Op de sneevlakte zijn de centrale venen te zien als ingezonken putjes in een geelrood veld. De bleekbaarheid is verhoogd.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de kapsel licht gerimpeld te zijn. Subcapsulair bevindt zich een bindweefscellaag, waarin resten van levercellen of levercelhalkjes gevonden worden. In de diepere lagen zijn de levercellen in regressie en gedissocieerd. Zij worden gescheiden door een wolkige, vaak draderige massa, waarin, behalve kleine roode cellen, cellen met worstvormige en spoelvormige kernen voorkomen. In die gedeelten, waar de structuur van de capillairen behouden is, zijn deze wijd en grillig van vorm. Zij bevatten wandcellen, welke van de levercellen afge licht zijn.

In de centrale gedeelten van de lever is het beeld ongelijkmatig, de centrale venen zijn iets verwijd en toonen een zeer geringe bindweefselvermeerdering in den wand. De levercellen en de capillairen, in het middengedeelte der eilandjes, geven weinig bijzonderheden te zien, terwijl perifeer enorme verwijdingen van de capillairen gevonden worden. In deze sinusoïde bloedlacunes wordt gehaemolyseerd bloed of een vezelige, rose massa gevonden. Zij bevatten enkele lymphocyten en leucocyten en losse levercellen of resten daarvan. Komen nog endotheelcellen voor, dan liggen deze meestentijds op eenigen afstand van de levercellen.

Opvallend is het, hoezeer wijde capillairen plotseling overgaan in zeer nauwe en omgekeerd. Op verschillende plaatsen worden infiltraten van ronde cellen gevonden, welke zich meestal in de omgeving

van enkele levercelresten bevinden. Behalve uitgebreide vezelvorming treden dan duidelijk zgn. galgangwoekeringen op. Het bindweefsel om de espaces-portes is licht verbreed en bevat uitgebreide infiltraten van ronde cellen en vele woekeringen van galgangen.

GEVAL XIX. (S. 4136).

Klinische gegevens. De ziektegeschiedenis van deze 24-jarige vrouw is verloren geraakt, zoodat noch de anamnese, noch gegevens van het klinisch onderzoek bekend zijn. Dit alleen staat vast, dat deze jonge patiënte zeer duidelijke verschijnselen van de ziekte van Basedow had en dat men te vergeefs had getracht om haar toestand op conservatieve wijze te verbeteren. Ten einde raad werd strumectomie verricht; kort daarna is ze overleden.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Op grond van de hij de sectie gevonden afwijkingen wordt de volgende diagnose gesteld:

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Pneumoniae lobulares lobi inferioris pulmonis sinistri.

Hyperplasia thymi lienisque.

Dilatatio ventriculi sinistri m. cordis minimalis.

Het is het lijk van een regelmatig gehouwe, jonge vrouw, in goeden voedingstoestand. Er is noch oedeem, noch icterus. De lippen zijn licht cyanotisch. De thymus lijkt belangrijk vergroot te zijn; ze weegt 68 gram. Het verslag van de resultaten van het macro- en microscopisch onderzoek van de voornaamste afwijkingen laat ik hier volgen.

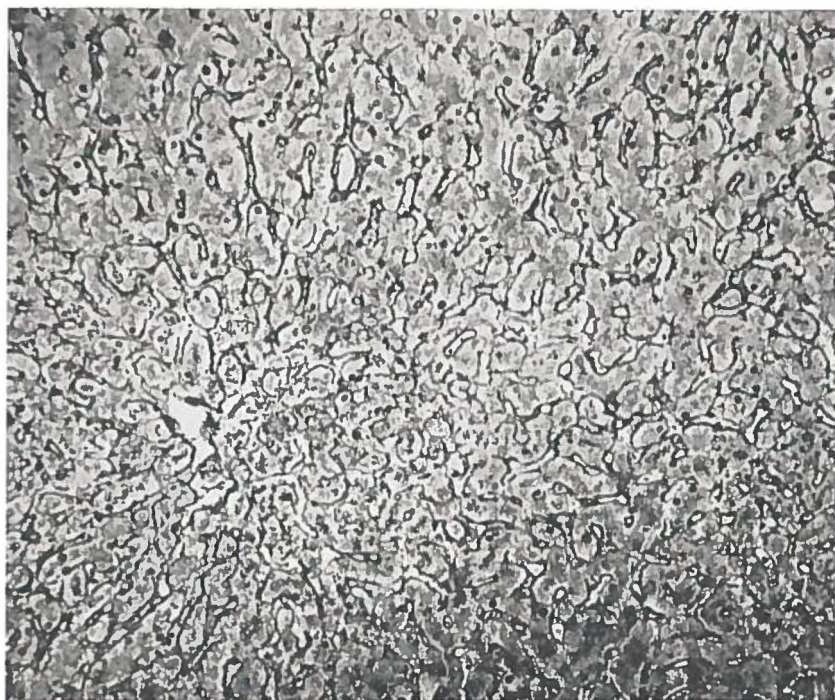
Het hart is iets grooter dan de vuist en weegt 265 gram. De stompe punt wordt in hoofdzaak door den linker ventrikel gevormd. Alle kleppen zijn gaaf. De hartspier is links 9 mm., rechts $2\frac{1}{2}$ mm. dik. Op doorsnede is ze bleekrood, iets troebel. De linker ventrikel is iets gedilateerd. De kransslagaderen toonen geen afwijkingen. Het ovale venster is gesloten. Bij histologisch onderzoek is fragmentatie te zien. De spiervezels zijn iets gezwollen en de dware streping is hier en daar onduidelijk.

In de onderkwab van de linker long bevinden zich een paar onregelmatige vaste haardjes, die op de sneevlakte grauwwood en dof zijn en waaruit bij druk troebel vocht te voorschijn komt. De histologische coupes van deze vaste haarden toonen etterig exsudaat in de longblaasjes.

De milt weegt 260 gram. De kapsel is glad, de consistentie is normaal. Op de sneevlakte zijn de follikels en de trahekels goed te zien.

Van de schildklier zijn nog slechts een paar kleine resten aanwezig, die met bloed doortrokken blijken te zijn.

Bij het histologisch onderzoek van het praeparaat der strumectomie zijn duidelijk alle veranderingen te zien, welke kenmerkend zijn bij de ziekte van Basedow. Het epitheel der follikels is cilindrisch en toont hier en daar in



Afb. 44. Microphoto van de lever van geval XIX, vergrooting 125 maal. Kleuring volgens Bielschowsky.

De tralievezels liggen overal tegen de levercelbalkjes aan en begrenzen duidelijk de capillairen. Desalniettemin waren in de haemotoxylinecoupes van ditzelfde leverstukje de wandcellen duidelijk van de levercellen afgeleucht en was het lumen der capillairen opvallend nauw. Men moet hieruit besluiten, dat Bielschowsky-paraeparaten zeer moeilijk te beoordeelen zijn. Op deze moeilijkheid heeft ook K. Heinemann gewezen.

het lumen der blaasjes uitpuilende papillen. Vele follikels zijn met normaal colloïd gevuld, maar hier en daar is het opvallend licht gekleurd of zelfs geheel verdwenen. Hier en daar in het hindweefselstroma worden ophooping van lymphocyten aangetroffen.

De lever weegt 1530 gram. De kapsel is glad. De voorste rand is scherp. De consistentie is normaal. Op de sneevlakte is het leverweefsel vlekkelig bruin en toont niet overal duidelijk de normale tekening.

In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes blijkt de kapsel licht gerimpeld te zijn. Zoowel onder de kapsel als in de diepere lagen is het histologische beeld vrijwel gelijk. Overal is de bouw der eilandjes duidelijk te zien. De centrale venen zijn niet verwijd en haar wand is niet

verdikt. De capillairen zijn zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes nauwelijks uitgezet. Zij bevatten meestal bloed en hier en daar enkele lymphocyten en leucocyten. De wanden der capillairen zijn nagenoeg niet te zien. Het is zeer opvallend, dat overal tusschen de lumina der capillairen en de levercellen een smalle, licht-gekleurde zône te zien is. Deze zône bevat meestal een fijne, kruimelige massa, doch ook vaak fijne fibrillen. De endotheelcellen, voor zoover aanwezig, worden dus door deze licht-gekleurde zône van de levercellen afgelicht en de fijne vezeltjes vormen de begrenzing der lumina van de capillairen. De min of meer afgeronde levercellen toonen korreling van het protoplasma en degeneratieve veranderingen van de kernen. Deze laatste zijn verschillende van grootte. Nu eens klontert het chromatine tezamen of treden er vacuolen op, dan weer is het chromatine bijna geheel opgelost. Al deze veranderingen zien we zoowel in de centra als in de peripherie der eilandjes.

De espaces-portes zijn meestal normaal, doch kunnen somtijds iets verbreed zijn. Zij bevatten dan kleincellige infiltraten en zgn. galgangwoekeringen. Van het periportale bindweefsel uit dringen fijne vezelbundels de eilandjes binnen en omvatten dan enkele levercellen of groepjes van levercellen. Ook zijn er hier en daar willekeurig in de eilandjes verspreid, bindweefselhaardjes te zien, waarin nog eenige levercellen of resten hiervan aanwezig zijn en verder infiltraten van allerlei cellen: sommige met driehoekige, ellipsvormige of ronde kernen, andere met worstvormige of spoelvormige kernen.

Met de kleuring volgens Van Gieson vindt men, overal door de geheele praeparaten heen, talrijke, fijne, roode vezeltjes om de levercellen. Om de centrale venen ziet men geen veranderingen, behoudens hier en daar een zeer geringe toeneming van bindweefsel in den wand. Het periportale bindweefsel toont hetzelfde beeld als in de met haematoxyline-eosine gekleurde praeparaten.

Het Bielschowsky-beeld toont een duidelijke tegenstelling met hetgeen in de andere praeparaten is te zien. Zie onderschrift afb. 44.

Samenvatting: Deze 24-jarige vrouw, lijdende aan een zeer ernstigen vorm van de ziekte van Basedow, die met conservatieve therapie niet gunstig beïnvloed kon worden, is korten tijd na strumectomie overleden.

De lever weegt 1530 gram. De voorste rand is scherp. Op de snee-vlakte is het leverweefsel vlekkig en toont niet overal duidelijk de regelmatige teekening.

Bij microscopisch onderzoek vinden we een gerimpelde kapsel. De afgeronde levercellen toonen troebel protoplasma en cyanotische of karyolytische kernen. De capillairen, die niet abnormaal verwijd of vernauwd zijn, bevatten erythrocyten, enkele lymphocyten en leuco-

cyten. Tusschen de lumina der capillairen en de levercellen bevindt zich een lichtrose gekleurde zône, die een òf homogene, òf wolkige, òf korrelige substantie bevat, waarin ook vaak vezels worden aangetroffen. De centrale venen zijn, op een enkele uitzondering na, niet verwijd. De meeste espaces-portes bevatten slechts weinig infiltraten van kleine ronde cellen en voorts hier en daar eenige zgn. galgangwoekeringen. Soms is het periportale bindweefsel verbreed en omvat het, terwijl het in fijne stralen de eilandjes binnendringt, eenige afzonderlijke levercellen of groepjes hiervan. Op enkele, onregelmatig verspreide plaatsen vinden we polymorphe celinfiltraten, die om resten van gedegeneerde levercellen gegroepeerd zijn. In de Van Gieson-praeparaten ziet men vele fijne roode vezeltjes om de levercellen. Tusschen de praeparaten gekleurd volgens Bielschowsky en met haematoxyline-eosine bestaat een merkwaardige tegenstelling.

GEVAL XX. (S. 4138).

Anamnese. Het betreft een 46-jarige vrouw, die sinds enkele jaren over slapeloosheid en nervositeit klaagt. Den laatsten tijd voelt ze zich zeer gejaagd; ze huilt om niets en maakt zich zonder reden boos. Reeds bij geringe inspanning treden ernstige hartkloppingen op en sterk zweeten. Ondanks goeden eetlust, is ze de laatste maanden vermagerd.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een magere, nerveuze vrouw. De huid is warm en vochtig; er bestaat sterke dermatographie. Oedemen zijn niet aanwezig. De polsfrequentie is iets verhoogd, 80, irregulair, inaequaal, goed gevuld en gespannen, synchroon en symmetrisch. De bloedsdruk bedraagt 150/85. Beiderzijds bestaat lichte exophthalmus. De schildklier is niet duidelijk vergroot en er zijn geen vaatgeruischen te hooren. Het hart is niet vergroot. Aan de punt is een systolisch geruisch te hooren. Op de Roentgenphoto blijkt het hart iets naar rechts vergroot te zijn. Het electrocardiogram toont atrium-fibrillatie. De longen vertoonen geen afwijkingen. De lever is vergroot. De milt is niet te voelen. In de urine bevindt zich, naast een spoor eiwit, veel urobiline. De grondstofwisseling is verhoogd tot 70 %+.

Na de noodige voorbereiding door toediening van jodium, wordt tot operatie besloten. Dadelijk na de strumectomie wordt patiënte erg cyanotisch en dyspnoisch. Daar er tegelijkertijd inspiratoire stridor bestaat, acht men het noodzakelijk, tracheotomie te verrichten. Ondanks het feit, dat de hartswerking weer volkomen goed was, overlijdt patiënte korten tijd later.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Op grond van de gevonden afwijkingen bij de sectie, wordt de volgende diagnose gesteld:

Status post operationem.
 Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.
 Hyperplasia thymi lienisque.
 Haemorrhagiae peritracheales.
 Dilatatio ventriculi et atrii dextri m. cordis.
 Echinococcus hepatis.

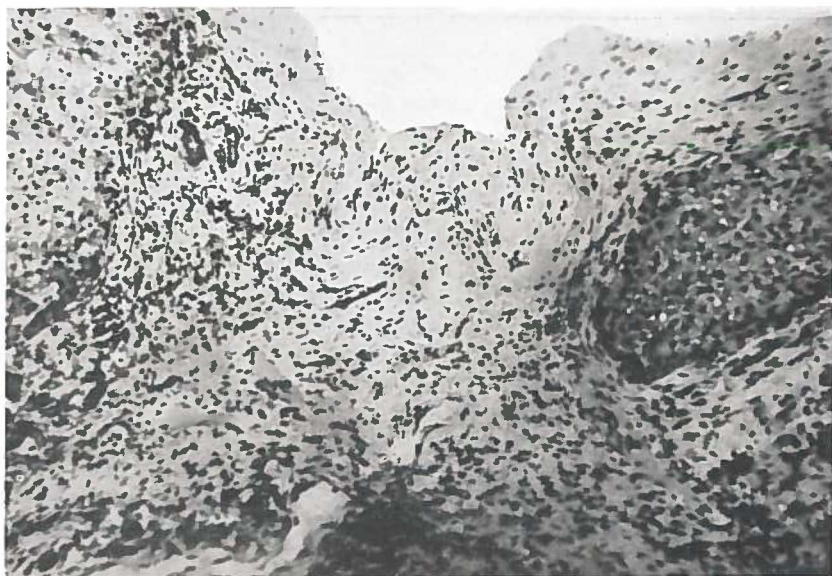
Het is het lijk van een regelmatig gebouwde vrouw, in vrij goeden voedingstoestand. Aan de voorzijde van den hals is een boogvormige operatiewonde te zien. In het voorste mediastinum bevindt zich een thymus, die ten naastenbij 50 gram weegt. In het operatieterrein en in de omgeving daarvan bevinden zich tamelijk uitgebreide vlakke bloedingen. Het resultaat van het macro- en microscopisch onderzoek van de voornaamste organen laat ik hier volgen.

Het *hart* is iets grooter dan de vuist. De punt is stomp en wordt in hoofdzaak door den rechter ventrikel gevormd. De valvula mitralis is voor twee, de tricuspidalis voor drie vingers doorgankelijk. De rechter kamer en boezem zijn gedilateerd. Het endocard, dat overal glad is, vertoont in den linker ventrikel enkele puntvormige bloedinkjes. Alle kleppen zijn gaaf. De hartspier is links 11, rechts 3 mm. dik. De kleur van de spier is fletsrood, eenigszins troebel. De kransslagaderen toonen geen afwijkingen. Het ovale venster is gesloten.

Van de *schildklier* zijn nog slechts kleine resten achtergebleven, die er doorhloed uitzien en waarin bij histologisch onderzoek enkele, door bindweefschotten gescheiden parenchympartijen te zien zijn. Het bij de operatie verwijderde gedeelte van de schildklier woog 60 gram en toonde bij microscopisch onderzoek alle kenmerken, welke in dit orgaan bij de ziekte van Basedow worden aangetroffen. Het epitheel der follikels is hoog cubisch of cylindrisch en toont hier en daar in het lumen uitpuilende papillen. Het colloïd is in vele follikels opvallend lichtgekleurd en in sommige partijen geheel verdwenen. In het interstitieele bindweefsel liggen verspreid lymphocyten-ophoopingën.

De rand van de *lever* reikt in de mediaanlijn 8 c.m. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni en in de rechter mamillairlijn 4 c.m. onder den ribbehoog. Op de sneevlakte is de teekening duidelijk en regelmatig. De centra der eilandjes zijn als kleine, ingezonken roode puntjes in een geelrood veld te zien. De breekbaarheid is normaal. Uit de vaten komt veel bloed.

In de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes blijkt de kapsel sterk gerimpeld te zijn. Onder de kapsel bevindt zich een min of meer breede laag bindweefsel, waarin zeer vele bloed bevattende ruimten worden gevonden, waarvan de wand meestal duidelijk wandcellen vertoont. Zie afh. 45. Ook treft men er groote en kleine infiltraatjes van lymphocytenachtige cellen en zgn. galgangwoekeringen aan. In sommige bloedrijke gedeelten komen duidelijk waarneembare cellen met platte of spoelvormige kernen voor. In deze gebieden is tevens duidelijk vezelvorming waar te nemen. Dit verschijnsel is in sterker mate in het dichter onder de kapsel gelegen leverweefsel

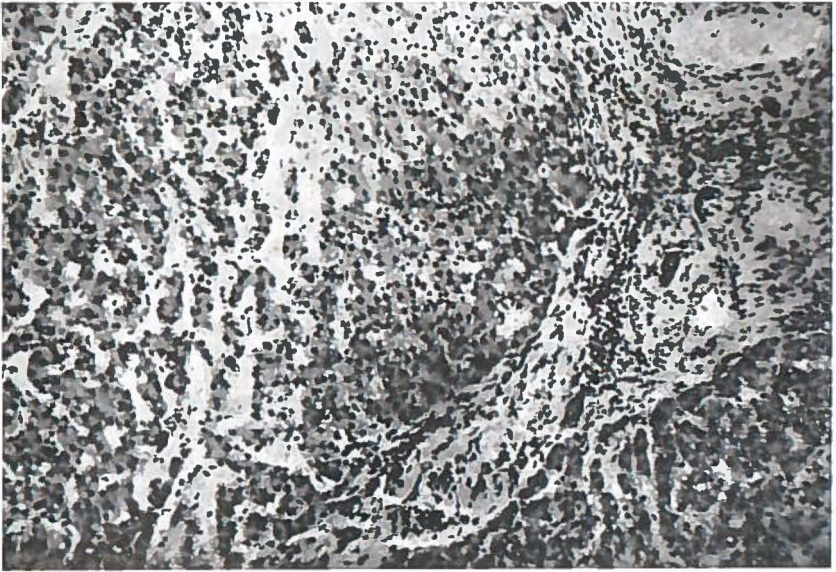


Afb. 45. Microphoto van de lever van geval XX, vergrooting 140 maal. Haematoxyline-cosine.

Littekenachtig gebied onder de kapsel niet retractie.

te zien. Op verschillende plaatsen toonen de eilandjes een sterk uiteenwijken der levercellen of der levercelbalkjes. Tusschen de geïsoleerd liggende cellen of tusschen de groepjes van ten hoogste twee of drie cellen, liggen dan vrij wijde, met bloed gevulde ruimten, waarin en waar omheen duidelijk vezelvorming waar te nemen valt. Ook liggen te midden van deze vezels eenige cellen met platte, worstvormige of spoelvormige kernen. De levercellen toonen regressieve veranderingen: het protoplasma is wolkig, soms bijna geheel verdwenen en de kernen zijn vaak schuimig of slecht kleurbaar. Het lijkt alsof de levercellen in deze gebieden langzamerhand verdwijnen en dat voor het oorspronkelijke leverparenchym een vezelrijk, bindweefselachtig weefsel in de plaats treedt. Daar deze verschijnselen zich nu eens in de periphere gedeelten der eilandjes voordoen, dan weer den geheelen omtrek van de eilandjes omvatten, en soms in handvormige gebieden geheel willekeurig verlopen, ontstaat een uiterst gevarieerd beeld. Zoo zijn hier en daar groepjes van eilandjes, hetzij afzonderlijk, hetzij gezamenlijk door een vezelrijk, min of meer op bindweefsel gelijkend, weefsel omgeven. De vaak nog aanwezige venae centrales zijn meestal iets verwijd en soms is de wand licht verdikt.

In de meer naar het centrum toe gelegen gedeelten van de lever zijn al deze veranderingen evenzoo aanwezig, doch minder ernstig en minder uit-



Afb. 46. Microphoto van de lever van geval XX, vergrooting 110 maal. Haematoxyline-eosine.

Bandvormige gebieden van leverceldissociatie. Tusschen de cellen en celresten een licht gekleurde substantie, waarin enkele cellen met spoelvormige kernen en vezelvorming. Rechts een driehoekje van Kiernan met kleincellige infiltraten en enkele „galgangwoekeringen”.

gebreed. De centrale venen zijn ook hier soms iets verwijd en de wand kan iets verdikt zijn. De levercellen maken vooral in de centrale gedeelten der eilandjes een te kleinen indruk. Het protoplasma is wolkachtig of wazig, terwijl de kernkleuring eveneens vaak onduidelijk is. De levercelbalkjes worden van elkaar gescheiden door meestal leege, niet-verwijde capillairen. In de periphere gedeelten der eilandjes zijn de levercellen ietwat gezwollen en is ook hier de protoplasmastructuur zeer onduidelijk. De periphere capillairen zijn iets wijder en bevatten een licht-rose gekleurden, wolkigen inhoud, waarin kleine, donkergekleurde ronde cellen. Duidelijk waarneembare wandcellen ontbreken veelal en zoo zij hier en daar voorkomen, zijn ze op eenigen afstand van de levercellen gelegen.

In sommige bandvormige gebieden liggen de levercellen in lange rijen evenwijdig aan elkaar. Zie afb. 46. Ze zijn dan langwerpig en men vindt ze of apart, of in groepjes van twee of meer cellen op eenigen afstand van elkaar. Tusschen de cellen ligt dan een wolkachtige, hier en daar gehaemolyseerd bloed bevattende massa, waarin fraai gegolfde vezels kunnen optreden en verder cellen met platte, worstvormige of spoelvormige kernen en een wisselend



Afb. 47. Microphoto van de lever van geval XX, vergrooting 115 maal. Elastinekleuring volgens Weigert.

Toeneming van elastische vezels in het bindweefsel onder de gerimpelde kapsel.

aantal lymphocyten. Deze gebieden verlopen geheel willekeurig; soms schijnen ze van de centrale venen uit te gaan, dan weer van de driehoekjes van Kiernan uit. Blijkbaar kunnen ze echter ook wel geheel zelfstandig ontstaan. In de espaces-portes is het bindweefsel slechts weinig vermeerderd, tenzij dit aansluit aan nieuwgevormde banden. In dat geval zijn ze belangrijk verbreed en treft men er aanzienlijke kleincellige infiltraten en zgn. galgangwoekeringen in aan.

Praeparaten, gekleurd met Soedan III toonen een uitgebreide, diffuse, fijndruppelige vervetting.

Van Gieson-kleuring laat zien, dat niet alleen in de sterk veranderde gebieden vele roode vezels te zien zijn, maar dat de afzonderlijke levercellen of levercelbalken ook door vele fijne vezeltjes omgeven worden. De venae centrales zijn iets verwijd en toonen plaatselijk een geringe bindweefselvermeerdering in den wand. De espaces-portes zijn niet overal even veel verbreed en bevatten infiltraten van kleine ronde cellen en zgn. galgangwoekeringen.

Elastine-kleuring toont, vooral onder de kapsel, zeer sterke toeneming van elastische vezels. Zie afb. 47 en 48.

Met de kleuring volgens Unna-Pappenheim blijkt, dat te midden van de celinfiltraten hier en daar enkele plasmacellen te vinden zijn.



Afb. 48. Microphoto van de lever van geval XX, vergrooting 100 maal. Elastinekleuring volgens Weigert.

Sterke elastose onder de kapsel van de lever.

In de Bielschowsky-praeparaten ziet men belangrijke vermeerdering van bindweefsel. De tralievezels en de radiaire vezels zijn verbreed en vermeerderd en loopen meestal in vrij lange strooken evenwijdig aan elkaar. In de minder aangetaste gebieden zijn de vezels fijner gebouwd en volgen hier duidelijk den wand der capillairen.

Samenvatting: Deze vrouw van 46 jaar, die sinds een tweetal jaren de volgende klachten heeft, wijzende op m. Basedowii: tachycardie, sterk zweeten, nervositeit, lichte exophthalmus en struma en die hoven dien verhoogde grondstofwisseling toont, sterft één dag na de operatie waartoe ze met jodium was voorbereid, zonder dat de doodsoorzaak duidelijk wordt.

De lever, welke een echinococcus hevat, weegt 1610 gram. Op de sneevlakte is de normale teekening duidelijk te zien; de centra der

eilandjes steken af als kleine, ingezonken, roode puntjes op geelrooden achtergrond. De breekbaarheid is normaal.

Bij het microscopisch onderzoek worden coupes van verschillende levergebieden, die ver buiten de cyste gelegen zijn, onderzocht. De kapsel is op sommige plaatsen licht gegolfd, op andere sterk gerimpeld.

Onmiddellijk onder de kapsel ziet men een sterke bindweefselvermeerdering, die in de centrale gebieden van de lever veel minder uitgebreid is. Dit bindweefsel wordt hoofdzakelijk in de peripherie der eilandjes gevonden, maar men treft het ook wel in hun centra aan, waar de levercellen dan sterk gedissocieerd zijn. In de gebieden, waar sterke levercel-dissociatie bestaat, vindt men in dit bindweefsel slechts weinig cellen, terwijl het aan de peripherie en in de omgeving der espaces-portes veel rijker daaraan is en ook meer zgn. galgangwoekeringen en nieuw gevormde vaten bevat.

Niet alleen subcapsulair, doch, zij het in mindere mate, ook in de centrale gedeelten van de lever is de histologische bouw sterk gestoord. Vele eilandjes of stukken ervan worden hier gedeeltelijk of geheel door bindweefsel omgeven. De centrale venen, welke men meestal duidelijk kan herkennen, zijn iets te wijd en haar wand is iets verdikt. In de minder sterk aangetaste gebieden zijn de levercellen over het algemeen klein en bevat het protoplasma fijne druppels vet. In de capillairen bevindt zich, in tegenstelling met die in de bindweefselrijke gebieden, weinig bloed. Wel komen er kleine ronde cellen in voor. Wandcellen zijn slechts sporadisch aanwezig en liggen dan steeds op eenigen afstand van de levercellen. De espaces-portes zijn verbreed, vooral indien aansluiting bij het nieuwgevormde bindweefsel is opgetreden. Zij vertoonen lymphocytair infiltraten en zgn. galgangwoekeringen. Met de elastinekleuring wordt, vooral onder de kapsel, sterke vermeerdering van elastische vezels gevonden.

GEVAL XXI. (S. 4191).

Anamnese. Het betreft een 56-jarige vrouw, die zich sinds een maand of tien ziek voelt. Zij is moe, gejaagd, slaapt slecht en heeft pijn-aanvallen in de borst. Tegelijk met deze pijnen heeft ze erge hartkloppingen en een gevoel van angst. Sinds de laatste maanden is patiënte erg vermagerd, van 183 tot 130 pond. Haar hoofdhaar is niet uitgevallen. Haar handen beven sterk. Sinds een maand is de hals dikker geworden. De ontlasting is traag. Patiënte zweet veel en voelt zich erg warm. Zij heeft nooit dikke beenen gehad.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een vrij flink gebouwde vrouw, welke een gejaagden, doch geen erg zieken indruk maakt. De huid is wat te vochtig, maar toont geen dermatographie. Er bestaat geen oedeem, cyanose of icterus. De pols is frequent, 120, regulair, matig-gevuld en gespannen. De bloedsdruk bedraagt 180/95. De oogen puilen niet uit en toonen ook geen andere symptomen, welke voor de ziekte van Basedow kenmerkend zijn. De schildklier is duidelijk vergroot en er zijn geruischen te hooren. Het hart is niet vergroot. De longen toonen geen afwijkingen. De lever en de milt zijn niet te voelen. In de urine is een weinig urobiline aanwezig. Op de Röntgenphoto is het hart niet vergroot. Het electrocardiogram geeft geen afwijkingen te zien. Bij de proef van Fiessinger wordt 1,26 gram galactose uitgescheiden. De grondstofwisseling is verhoogd tot 34 %⁺.

Na een rustknnr en behandeling met thyronorman verbetert de toestand en wordt patiënte ontslagen. Doch twee maanden later wordt zij weer opgenomen. Zij heeft nu duidelijk dubbelzijdige exophthalmus. Daar ondanks de behandeling met jodium de basale stofwisseling stijgt tot 67 %⁺, wordt van operatie afgezien. Er ontwikkelt zich een haemorrhagische diathese en bovendien krijgt patiënte een neuritis van het rechter been. Ze wordt nu langzamerhand suffer en hijna geheel comateus. Het speeksel loopt voortdurend uit den mond. De pols wordt frequent, 140. Tenslotte is ze geheel comatens en overlijdt ze.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Op grond van de afwijkingen, die 6 uur post mortem bij de sectie zijn gevonden, wordt de volgende diagnose gesteld.

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Hyperplasia thymi.

Hypertrophia ventriculi et atrii dextri m. cordis.

Arteriosclerosis arteriae aortae.

Cyanosis renum.

Petechiae epi- et endocardiales.

Petechiae et ecchymoses cutis.

Het is het lijk van een regelmatig gehonwde, dikke vrouw. Zij heeft een spoor oedeem aan de heenen. De huid van de horst en van de hovenarmen toont punt- en vlekvormige hloedingen. Het verslag van de resultaten van het macro- en microscopisch onderzoek van de voornaamste afwijkingen laat ik hier volgen.

Het hart weegt 370 gram. Het is flink samengetrokken en is wat grooter dan de vuist. De stompe pnnst wordt door de heide ventrikels gevormd. Op het epicard zijn punt- en vlekvormige hloedingen te zien, het sterkst op het rechter hartoor. De valvula mitralis is voor twee, de tricuspidalis voor drie vingers doorgankelijk. Het rechter atrium en de rechter kamer zijn gedilateerd. Het endocard toont enkele hloedinkjes. Alle kleppen zijn gaaf. De hartspier is links 9 tot 10 mm., en rechts 3 tot 4 mm. dik. De kransslagaderen loopen niet geslingerd; aan den binnenkant toonen ze enkele geelwitte vlekjes. Het ovale venster is doorgankelijk.

De milt weegt 210 gram. De kapsel is glad. Op de sneevlakte toont het

tamelijk weeke miltweefsel geen duidelijke follikels. Bij microscopisch onderzoek worden geen belangrijke afwijkingen gevonden.

De *nieren* wegen 280 gram. De kapsels laten gemakkelijk los. De oppervlakte is glad, de kleur blauwrood. De consistentie is normaal. Op de sneevlakte is de grens tusschen schors en merg scherp, de kleur donkerblauwrood. De teekening is duidelijk; de schorsvaatjes zijn als donkerpaarse streepjes te zien. Bij histologisch onderzoek worden, behalve sterke hyperaemie, geen ziekelijke afwijkingen aangetroffen.

De *schildklier* is belangrijk vergroot en weegt 83 gram. De oppervlakte is licht hobbelig. Op de doorsnede toont het tamelijk vaste, lichtbruine schildklierweefsel geen duidelijke met het bloote oog zichtbare, met colloid gevulde blaasjes.

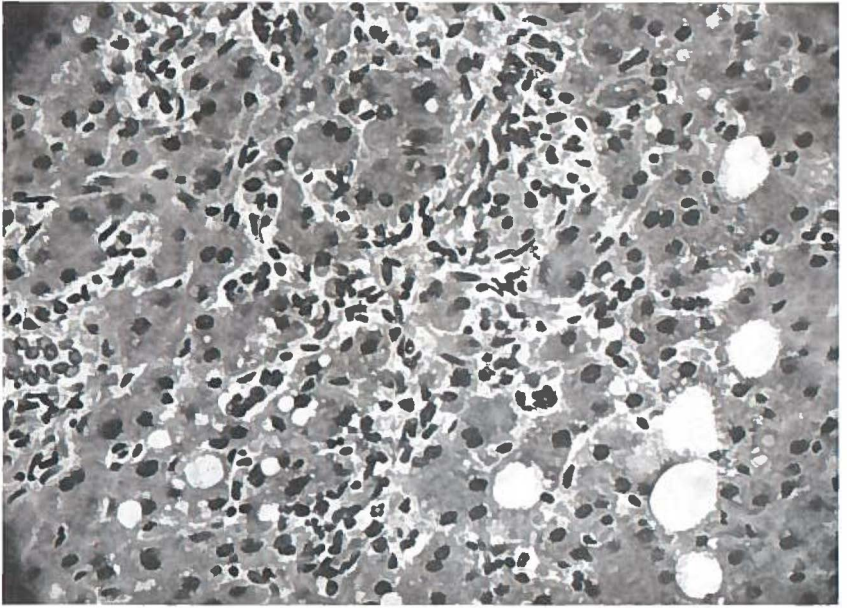
Bij microscopisch onderzoek blijkt het tamelijk compacte parenchym in vakjes verdeeld te zijn door smalle tusschenschotten van bindweefsel, waarin hier en daar lymphocytenuphoopingën voorkomen. Het epitheel der kleine en groote follikels is hoog cubisch tot cilindrisch; in de groote vindt men dikwijls papillaire excrescenties. Over het algemeen wordt er weinig colloïd in de follikels aangetroffen. Alles te zamen lijkt het histologische beeld dus wel min of meer kenmerkend voor dat hij de ziekte van Basedow.

De rand van de *lever* reikt 8 cm. onder het caudale uiteinde van het corpus sterni en in de rechter mamillairlijn 2 cm. onder den ribbeboog. Het gewicht bedraagt 1495 gram. De oppervlakte is glad; de kleur is paarsbruin; de voorste rand is wat stomp. De consistentie is normaal. Op de sneevlakte blijkt de teekening zeer duidelijk te zijn. De uitgezette venae centrales zijn te zien als roode streepjes en vlekjes op bruinen ondergrond. De breekbaarheid is normaal. Uit de vaten komt veel bloed.

In de coupes, gekleurd met haematoxyline-eosine worden de volgende veranderingen gevonden. De kapsel is glad. Onder de kapsel zijn de levercellen langwerpig en smal en worden zij gescheiden door wijde, met bloed gevulde capillairen.

Meestal liggen de veelal kleine endotheelcellen van de wanden der capillairen duidelijk tegen de levercellen aan, hoewel hier en daar toch wel eenige afstand tusschen beide bestaat. Bovendien vindt men in het subcapsulaire leverweefsel vrij veel bindweefsel, waarin infiltraten worden aangetroffen van allerlei cellen: cellen met langwerpige worstvormige kernen, met ronde donker- of lichtgekleurde kernen en met ovale schuimige of halvemaanvormige kernen. Ook komen zgn. galgangwoekeringen voor. Hier en daar ligt in dit onregelmatig gelocaliseerde bindweefsel een groepje ver uiteengeweken, kleine smalle levercellen. In de omgeving van deze bindweefselbanden vindt men in de capillairen fijn gegolfde vezeltjes. Deze vezeltjes liggen dan tusschen de ruimten, die bloed bevatten, en de levercellen. Tusschen van de vezels worden vaak enkele kleine platte wandcellen gevonden. Zie afb. 49. Ook kunnen de vezels wel midden tusschen de roode bloedlichaampjes loopen.

In de naar binnen toe gelegen gebieden van de lever ziet men vooral vlekvormige partijen, waarin verwijde, met duidelijk waarneembaar bloed

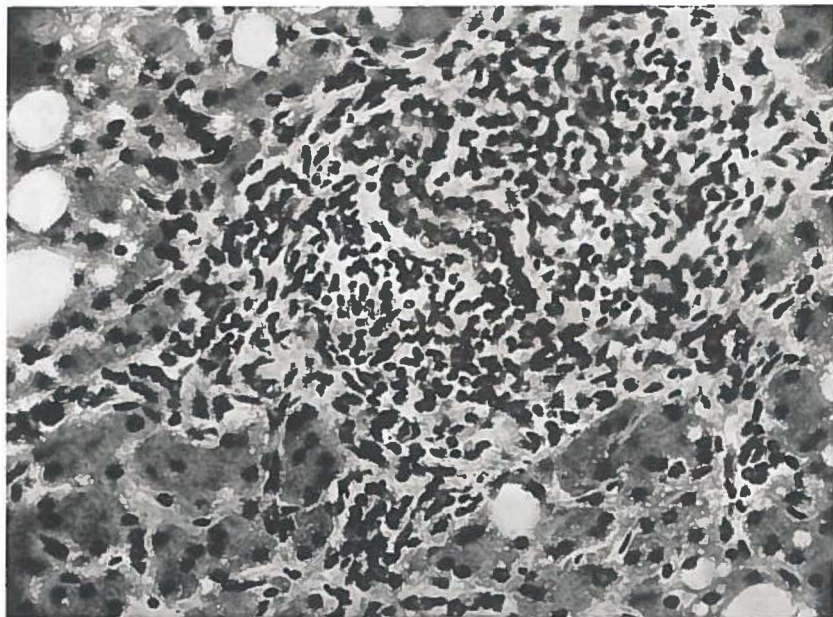


Afb. 49. Microphoto van de lever van geval XXI, vergrooting 220 maal. Haematoxyline-eosine.

De levercellen zijn gedeeltelijk atrophisch; het protoplasma toont fijn- tot grofdruppelige vervetting en de kernen zijn ongelijk van grootte. Tusschen de levercelbalken bevindt zich een wolkige of vezelige substantie, waarin cellen met kleine ronde of met spoelvormige kernen en tevens van de levercellen afgelichte endotheelcellen.

gevulde capillairen. Deze partijen zijn meestal in de intermediaire gedeelten der eilandjes gelegen, terwijl in de onmiddellijke omgeving van eenigszins verwijde centrale venen — waarvan de wand soms verdikt is — de capillairen slechts matig, of in het geheel niet, zijn uitgezet. Niet slechts de centrale, maar ook de periphere levercellen maken plaatselijk een atrophischen indruk. De cellen zijn klein en de kernen hebben een zeer verschillende grootte. Soms zijn de kernen geheel verdwenen. Nu en dan is de wand van de capillairen door een smalle zône van fijne vezels van de levercellen gescheiden. Tusschen deze vezels zijn dan meestal enkele platte endotheelcellen gelegen. In vele gevallen echter ontbreken deze vezels en liggen de erythrocyten direct tegen de levercellen aan en zijn, met andere woorden, de wandcellen niet van de levercellen afgelicht.

Verder neemt men een willekeurig gelocaliseerde en niet geheel onbelangrijke vermeerdering van bindweefsel waar. Hier en daar dringen vanuit licht verbrede driehoekjes van Kiernan fijne bindweefselbundeltjes de eilandjes binnen en omvatten dan afzonderlijke, soms ook groepjes van levercellen of



Afb. 50. Microphoto van de lever van geval XXI, vergrooting 220 maal. Haematoxyline-eosine.

Infiltraat in een driehoek van Kiernan, dat polymorphie toont: cellen met verschillend gevormde kernen en van verschillende grootte. Verder ziet men resten van levercellen, die door een fijne, vezelige massa zijn omgeven. De endotheelcellen der capillairen zijn van de levercellen afgelicht.

levercelbalkjes. In dit bindweefsel worden, zooals boven beschreven is, naast allerlei cellen ook vrij vele zgn. galgangwoekeringen gevonden. Zie afb. 50. Ook kan op geheel willekeurige plaatsen in de eilandjes bindweefsel voorkomen in de omgeving van kleine infiltraatjes van allerlei cellen, zooals wij dat reeds beschreven hebben in het onmiddellijk onder de kapsel gelegen leverweefsel.

Coupes gekleurd volgens Van Gieson, toonen aan, dat de venae centrales iets verwijd zijn en dat het bindweefsel in de wanden soms een weinig is toegenomen. Onmiddellijk onder de kapsel zijn de levercellen smaller en kleiner dan in het centrum van het orgaan. De capillairen zijn er wijder. De vermeerdering van het bindweefsel in deze coupes is zooals in de haematoxyline-eosine-praeparaten werd beschreven. Merkwaardig is het echter, te zien hoe om de levercellen zeer fijne, rood gekleurde vezeltjes liggen. Het is niet met zekerheid uit te maken of deze vezeltjes in den wand van de capillairen of daarbuiten gelegen zijn. Zoowel bij nauwe als bij wijde capillairen zijn zij duidelijk zichtbaar.

Soedan III kleuring laat een wisselende grofdruppelige vervetting zien, vooral in de periphere gedeelten der eilandjes.

In de Bielschowsky-praeparaten nemen we waar, dat de venae centrales een lichte toeneming van reticuline vezels vertoonen. Van verschillende centrale venen uit gaan vertakte netjes van versterkte tralievezels tot in het midden der eilandjes. Ook van de espaces-portes uit dringen verdikte vezels de eilandjes binnen. Verder vindt men nog vezelnetten in geheel willekeurige gebieden. In sommige partijen zijn de tralievezels duidelijk verbreed en vermeerderd, terwijl deze toeneming in andere vaak geheel ontbreekt.

Samenvatting: Deze 56-jarige vrouw, sinds ongeveer een jaar lijdende aan m. Basedowii, reageert niet op behandeling met lugol of thyronorman en sterft in comateusen toestand. De lever weegt 1495 gram. De oppervlakte is glad; de rand is stomp. Op de sneevlakte zijn de centrale venen als roode streepjes en vlekjes op een geelrood fond te zien.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de kapsel glad te zijn. Het leverparenchym maakt, zoowel onmiddellijk onder de kapsel, als in de dieper gelegen gedeelten, een licht atrophischen indruk. Deze atrophie vertoont zich niet overal in gelijke mate, doch meer plaatselijk. In de periphere gedeelten der eilandjes vindt men een fijn- of grofdruppelige vervetting. De centrale venen zijn iets verwijd. De capillairen in de centrale gedeelten der eilandjes zijn zeer weinig uitgezet, terwijl in de intermediaire gebieden sterk verwijde, met bloed gevulde capillairen gevonden worden. De wandcellen liggen meestal duidelijk tegen de levercellen aan. Verder komen gebieden met allerlei celinfiltraten voor, welke willekeurig gelegen zijn en meestal eenige resten van levercellen of levercelbalkjes omvatten. Indien in deze gebieden duidelijk spoelvormige cellen en vezels optreden, wordt een overgang gevormd naar het eveneens willekeurig voorkomende bindweefsel. Dit bindweefsel kan soms aansluiten bij de dan licht verbrede driehoekjes van Kiernan. In het periportale bindweefsel worden eenige infiltraten van kleine ronde cellen gevonden en treden ook nieuwgevormde galgangen op.

GEVAL XXII. (S. 4468).

Anamnese. Het betreft een 52-jarigen man, die zich al sinds een jaar moe en afgemat voelt. Hij is erg zenuwachtig en gejaagd. Van het begin af

heeft hij erge hartkloppingen en moet hij veel transpireeren. In den loop van het laatste jaar is hij vermagerd van 160 tot 108 pond. Een half jaar geleden heeft patiënt een longontsteking gehad, met heftige pijn in den rug. Den laatsten tijd zijn vooral de slikklachten toegenomen. Ook heeft patiënt erg last van diarrhee, soms wel 15 maal per dag.

Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een tenger gebouwden, mageren, zeer nerveuzen man. Het lichaamsgewicht bedraagt 55 Kg. De huid is warm en vochtig; er is geen dermatographie aanwezig. Hij heeft noch icterus, noch cyanose, noch oedemen. De pols is frequent, 126. regelmatig, aequaal, normaal van vulling en spanning, synchroon en symmetrisch. De bloeddruk bedraagt 160/70. Er bestaat een dubbelzijdige exophthalmus. Het symptoom van Graefe is negatief; de symptomen van Moebius en Stelwag zijn echter duidelijk aanwezig. De schildklier is vergroot en er zijn vaatgeruischen te hooren. Het hart is niet vergroot. De longen toonen geen afwijkingen. De lever en de milt zijn niet te voelen. De urine bevat een spoor eiwit en veel urobiline. De grondstofwisseling bedraagt 65 %+. De reactie van Wassermann is negatief. Na behandeling met jodium daalt de grondstofwisseling tot 49 %+, doch de algemene toestand verbetert weinig. Daar ook de toegepaste stralenterapie geen resultaat oplevert, wordt, na hernieuwde behandeling met lugol, tot hemi-strumectomie overgegaan. Patiënt is één dag na de operatie overleden.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Op grond van de bij de sectie gevonden afwijkingen is de volgende diagnose gesteld:

Status post operationem.

Struma diffusa parenchymatosa Basedowiana.

Pneumoniae lobulares lobi inferioris pulm. dextri.

Pleuritis fibrinosa localis dextra.

Tuberculosis chronica fibrosa lobi superioris pulmonis sinistri inveterata.

Hypertrophia ventriculi et atrii dextri m. cordis.

Thymus persistens.

Het resultaat van het macro- en microscopisch onderzoek van de voornaamste afwijkingen laat ik hier volgen.

Het is het lijk van een mageren, regelmatig-gebouwden man, 1,79 m. lang en 49 Kg. zwaar. Eenige dagen vóór de operatie bedroeg het lichaamsgewicht 52,1 Kg.

Het hart weegt 350 gram en is flink samengetrokken. De punt wordt door den linker ventrikel gevormd. De hartsholten zijn niet verwijd. De valvula mitralis is voor twee, de tricuspidalis voor drie vingers doorgankelijk. Alle kleppen zijn gaaf. De rechterhelft van het hart is hypertrophisch. De dikte van den wand van den linker ventrikel is 11 mm., van den rechter 5 mm. De hartspier is roodbruin op doorsnede, licht troebel. De kransslagaderen zijn niet geslingerd; aan den binnenkant bevinden zich enkele kleine, vlakke, geelwitte verhevenheden. Het ovale venster is gesloten.

In de onderkwab van de rechter long, die aan de oppervlakte gedeeltelijk bedekt is met fibrine, bevinden zich vaste haarden, welke op de sneevlakte grauwood en dof zijn en waaruit bij druk troebel vocht te voorschijn komt.

Bij histologisch onderzoek blijken de longblaasjes in deze haarden gevuld te zijn met etterig exsudaat. In de bovenkwah van de *linker long* he vinden zich eenige zwart gepigmenteerde, oude hindweefselhaardjes.

De rechter helft van de *schildklier* lijkt hij de operatie verwijderd te zijn. Het weggenomen gedeelte had een gewicht van 88 gram. De linker helft weegt 92 gram. Het vaste bruingrijze schildklierweefsel toont op doorsnede geen duidelijk met het oog zichtbare, met colloïd gevulde blaasjes.

Bij microscopisch onderzoek blijkt het epitheel van de follikels hoog cilindrisch te zijn, met op talrijke plaatsen in het lumen uitpuilende papillaire woekeringen. In een deel der follikels is het colloïd opvallend licht van kleur; vele follikels zijn leeg. Hier en daar in het interstitieele bindweefsel worden ophooping van lymphocyten gevonden.

De *lever* weegt 1170 gram. De oppervlakte is glad, de kleur roodbruin, met talrijke grijze vlekken. Op doorsnede is de kleur grijsbruin, en is de leverteekening niet overal duidelijk te zien. De consistentie is tamelijk vast.

In de met *haematoxyline-cosine* gekleurde coupes blijkt, dat er overal in het leverweefsel veel tuberkels aanwezig zijn. Daardoor is het histologische beeld natuurlijk zeer gecompliceerd. De kapsel is glad. Door de geheele coupe heen ziet men een grooten rijkdom aan kernen. De levercellen zijn over het algemeen klein en atrophisch. In sommige, willekeurig gelegen gebieden zijn de levercellen smal en langwerpig en worden de levercelbalkjes van elkaar gescheiden door ruimten met wolkachtigen, soms hier en daar vezeligen inhoud. Subcapsulair vindt men, behalve enkele tuberkels, hier en daar een klein gebied met vezelvorming en infiltraten. In deze gebieden liggen dan enkele levercelbalkjes, door een vezelrijk weefsel omgeven, waarin, naast lymphocyten, vele cellen voorkomen, welke op levercellen lijken en de vraag doen rijzen of we hier met zgn. galgangwoekeringen te doen hebben; verder komen cellen met spoelvormige of platte, worstvormige kernen voor.

De structuur der eilandjes is zoowel subcapsulair als meer naar binnen in de lever vrij duidelijk te herkennen. De *venae centrales* zijn licht verwijd en haar wand is meestal niet, of slechts weinig verdikt. In sommige eilandjes zijn de capillairen een weinig verwijd, zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten. In deze capillairen vindt men geen of weinig bloed, maar wel vrij veel lymphocyten. De endothelcellen van den wand liggen meestal tegen de levercellen aan, doch kunnen soms ook ervan afgelicht zijn.

In de *espaces-portes* ziet men hier en daar eenige bindweefselvermeerdering, waarin eenige kleincellige infiltraten en zgn. galgangwoekeringen gevonden worden.

Volgens *Van Gieson* gekleurde coupes laten zien, dat de kapsel glad is. Om de licht verwijde *venae centrales* is geen of slechts zeer geringe bindweefselvermeerdering te zien. Vele levercellen worden door roode vezeltjes omgeven. Dit verschijnsel neemt men vooral in de subcapsulaire gebieden waar.

Met de *elastine*-kleuring vindt men een geringe toeneming van elastische vezels in de driehoekjes van Kiernan.

Samenvatting: Deze 52-jarige man, die sinds een jaar lijdende is aan m. Basedowii en de volgende ziekteverschijnselen heeft: nervositeit, tachycardie, vermagering, sterk transpireren, struma en exophthalmus, blijkt slecht te reageren op lugolbehandeling en sterft één dag na hemi-strumectomie.

De lever weegt 1170 gram. De oppervlakte is glad en de kleur is roodbruin, met talrijke grijze vlekken. De consistentie is vast. Op de grijsbruine sneevlakte is de teekening hier en daar onduidelijk. Bij microscopisch onderzoek blijkt de kapsel glad te zijn. Door de aanwezigheid van tuberkels is de structuur van de lever zeer gecompliceerd.

Over het algemeen zijn de levercellen klein en atrophisch. Hier en daar is een lichte toeneming van bindweefsel te zien, vooral onder de kapsel.

GEVAL XXIII. (S. 4691).

Anamnese. Het betreft een 20-jarig meisje, dat sinds eenige jaren een dikken hals heeft. Den laatsten tijd is zij erg vermagerd. Zij heeft betrekkelijk weinig klachten. De menstruatie is geregeld.

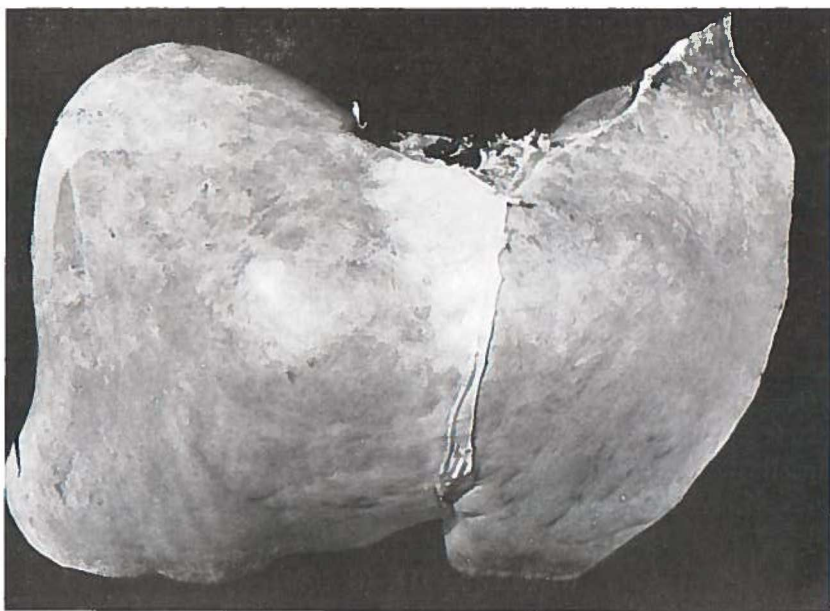
Klinische gegevens. Bij onderzoek vindt men een gejaagd, nerveus meisje. Haar handen beven en haar huid is vochtig. Het lichaamsgewicht bedraagt 40 kg. De pols is frequent, 130, doch regelmatig. De bloedsdruk bedraagt 160/50. Behalve een heiderzijdsche exophthalmus toonen de oogen geen functiestoornissen, die voor de ziekte van Basedow kenmerkend zijn. Zij heeft een duidelijk waarneembare struma, zonder stridor. Het hart blijkt noch percutorisch, noch Röntgenologisch vergroot te zijn. Ook in de longen komen geen afwijkingen voor. Milt en lever zijn niet te voelen. De urine bevat veel urobiline. De hasale stofwisseling bedraagt 65 % +.

Na twee maanden verpleging en voorbereiding met jodium wordt tot strumectomie overgegaan. Een uur na de operatie wordt patiënte plotseling cyanotisch en overlijdt zij onder verschijnselen van paroxysmale tachycardie.

Pathologisch-anatomisch onderzoek. Eenige uren na den dood wordt de sectie verricht. Het verslag van den toestand van hart, schildklier en lever wordt hier uitvoerig medegedeeld.

Het is het lijk van een regelmatig gebouwde jonge vrouw. De lengte is 1,65 m. Het gewicht bedraagt 39,5 kg.

Het hart, dat 245 gram weegt, is flink samengetrokken; de hartsholten zijn niet gedilateerd. De valvula mitralis en tricuspidalis zijn resp. door-gankelijk voor twee en drie vingers. De hartspier is op de sneevlakte roodbruin van kleur. De spier is flink ontwikkeld en is links 12 mm., rechts



Afb. 51. Macrophoto van de lever van geval XXIII.

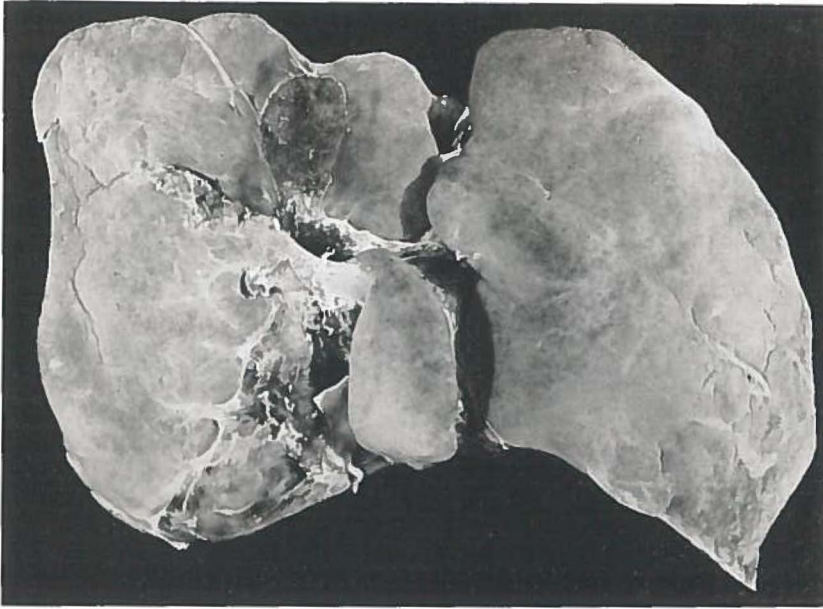
Men lette op de zeer dunne randen en op de rimpeling van de kapsel. Voor uitvoerige beschrijving zie tekst.

3 mm. dik. Alle kleppen zijn gaaf. Het ovale venster is gesloten. Bij histologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

Van de *schildklier* is door den chirurg links en rechts een walnootgroot stuk gespaard gebleven. Het bij de operatie weggenomen gedeelte woog 51 gram. Op doorsnede toont het hleekhruine schildklierweefsel, vooral aan de peripherie, duidelijk met het hloote oog zichtbare follikels, welke veelal met colloïd gevuld zijn. Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat het epitheel overal eubisch tot cilindrisch is. Hier en daar toonen de follikels aan den binnenkant exerescenties. In vele follikels is het colloïd opvallend licht gekleurd. Ook ziet men verspreid kleine velden van follikels die leeg zijn. In het bindweefselstroma worden enkele kleineellige infiltraten aangetroffen.

De *lever* is aanmerkelijk kleiner dan normaal; het gewicht bedraagt 855 gram. De randen zijn zeer scherp; op vele plaatsen is het leverweefsel uit den papierdunnen rand verdwenen en liggen de beide kapselbladen dadelijk tegen elkaar. Zie afb. 51 en 52.

De oppervlakte van de lever toont over de geheele linker kwab en over groote deelen van de rechter — hier het sterkst in de buurt van het ligamentum falsiforme en dicht bij den voorsten rand — talrijke, fijnkorre-



Afb. 52. Macrophoto van de lever van geval XXIII, van onderen gezien.
Vooral de linker kwab toont duidelijk onregelmatigheden van het oppervlak.

lige, tamelijk vlakke verhevenheden, die wat lichter van kleur zijn dan de omgeving. Soms liggen ze afzonderlijk en varieeren dan in grootte van een speldeknop tot een luciferkop; vaak ook zijn zij tot grillige groepjes vereenigd, waar tusschen zich dan breede of smalle groefjes bevinden. Verder toont de leverkapsel nog zeer fijne rimpeltjes, welke ongeveer evenwijdig aan het ligamentum falsiforme verlopen.

Histologische coupes, gekleurd met haematoxyline-eosine toonen de volgende afwijkingen. Nu eens is de kapsel fijn gegolfd, dan weer is zij bijna volkomen glad. Dadelijk onder de kapsel ligt een losmazig bindweefsel, waarin we lymphocyttaire infiltraatjes aantreffen en hier en daar enkele gedissocieerde levercellen of resten daarvan. Dit subcapsulaire bindweefsel ziet men overal in bundels en banden, ook in het dieper gelegen leverweefsel. Nu eens treft men het voornamelijk aan in de periphere gedeelten der eilandjes, dan weer doorloopt het in vezelige strooken verschillende eilandjes of geeft ook wel aanleiding tot het ontstaan van bindweefselringen. De bouw van het leverweefsel is daardoor zeer ernstig gestoord.

Vrijwel overal zijn de levercellen ten opzichte van elkander gedissocieerd. Tusschen de geïsoleerd liggende cellen of tusschen de groepjes van hoogstens twee tot drie cellen ziet men dezelfde losmazige, fijnvezelige massa,

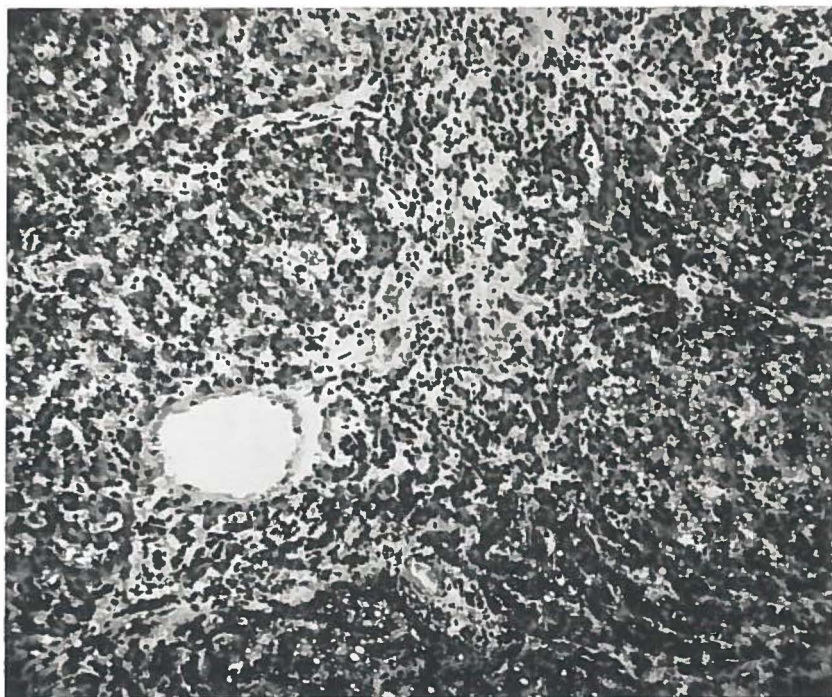


Afb. 53. Microphoto van de lever van geval XXIII, vergrooting 115 maal. Haematoxyline-eosine.

Men ziet een onregelmatige bindweefselwoekering tusschen de levercellen. Op vele plaatsen is dit bindweefsel met cellen geïnfilteerd, zoodat het histologische beeld zeer veel gelijkt op dat van een interstitieele hepatitis.

welke in de handvormige partijen wordt aangetroffen. Hier en daar duiden enkele langwerpige spleten op de oorspronkelijke lumina der capillairen. Deze bevatten vaak nog erythrocyten, en enkele kleine ronde donkergekleurde cellen, welke trouwens ook nu en dan tusschen de vezels blijken doorgeglijpt te zijn. De wand der capillairen wordt dan door dezelfde vezelige massa van de levercellen gescheiden en de endotheelcellen zijn dan duidelijk van de levercellen afge licht.

De levercellen zelf toonen sterke regressieve veranderingen. Het protoplasma is korrelig of blazig van structuur en is somtijds bijna geheel verdwenen. De kernen zijn slecht kleurbaar, bevatten vaak vacuolen of blijken in korrels uiteen gevallen te zijn. Op de plaatsen waar de levercellen bijkans verdwenen zijn en waar het losmazige vezelrijke celrijke weefsel overheerscht, zijn ze zeer klein en grillig van vorm. In de nieuwgevormde, op bindweefsel lijkende substantie vindt men veel kleincellige infiltraten en verder eenige cellen met spoelvormige kernen. Het beeld gelijkt dan zeer veel op dat van een interstitieele hepatitis zooals *afb. 53* dit aangeeft. Vooral ook om de

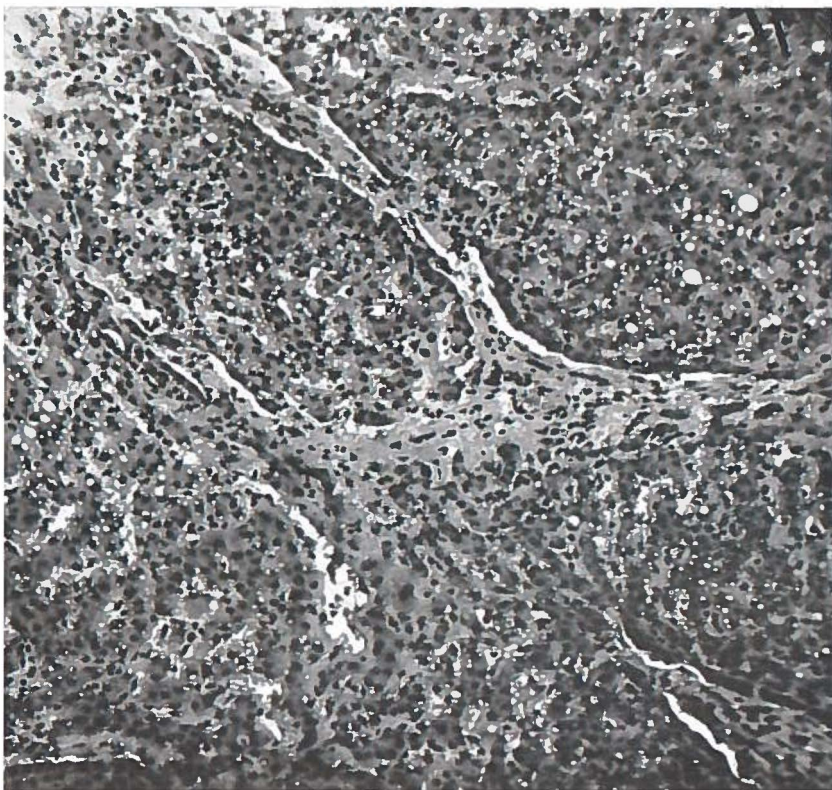


Afb. 54. Microphoto van de lever van geval XXIII, vergrooting 120 maal. Haematoxyline-eosine.

Grenzend aan een vena centralis ligt een littekenachtig bindweefselgebied. Men vergelijke deze haard met de wigvormige necrose van leverweefsel op afb. 4, welke in plaats en vorm volkomen hiermee overeenstemt. Bovenstaande photo zou er het eindstadium van kunnen zijn.

resten van sterk gedegeneerde levercellen zijn deze infiltraten te vinden. In en om den wand der centrale venen is slechts hier en daar een lichte toeneming van bindweefsel te zien. Wel is het merkwaardig hoe op sommige plaatsen strooken van bindweefsel van dezen kunnen uitgaan. Zie hiervoor afb. 54, waarbij een vergelijking met afb. 4 veel overeenkomst geeft.

In het meer naar binnen toe gelegen leverweefsel zijn alle bovengenoemde veranderingen wel aanwezig, doch niet zoo ernstig en uitgebreid. Ook hier zijn de centrale venen somtijds verwijd en vindt men hier en daar lichte toeneming van bindweefsel in den wand. De levercellen maken overal een atrophischen indruk. Het protoplasma is korrelig of blazig van structuur, terwijl de kernkleuring gebrekkig is. De capillairen bevatten eenige roode bloedlichaampjes en wat kleine ronde donkergekleurde cellen. De wandcellen ontbreken veelal en zoo zij voorkomen, zijn ze meestal op eenigen af-



A/b. 55. Microphoto van de lever van geval XXIII, vergrooting 150 maal. Haematoxyline-eosine.

Het atrophische leverweefsel toont onregelmatige bindweefselbanden, waarin donkergekleurde cellen voorkomen met ronde of spoelvormige kernen.

stand van de levercellen gelegen en vaak door een vezelige massa van deze gescheiden. Soms zijn in de peripherie der eilandjes de capillairen iets te wijd.

Het bindweefsel in de *espaces-portes* is op verschillende plaatsen vermeerderd en met lymphocyten geïnfiltreerd. De venen in de *espaces-portes* kunnen soms heel sterk verwijd zijn, terwijl men er tevens zgn. galgangwoekeringen in aantreft. Behalve in de *espaces-portes* vindt men ook toeneming van bindweefsel elders in het leverweefsel. Nu eens ziet men vezelbundels, die van een driehoekje van Kiernan uitgaan, dan weer van een centrale vene uit, of tenslotte geheel willekeurig in de eilandjes verloopend. In de ééne coupe treft men soms zóóveel bindweefsel aan, dat het beeld doet denken aan een

beginnende levercirrhose van Laënnec (afb. 55), in een andere daarentegen komt slechts zeer weinig bindweefsel voor, dat dan als fijne vezels tusschen den wand der capillairen en de levercellen gelegen is.

In de met Soedan III gekleurde coupes wordt een lichte fijn- tot grofdruppelige vervetting gevonden, zoowel in de centrale als in de periphere gedeelten der eilandjes. De levercellen welke gelegen zijn in de bindweefselrijke gebieden zijn klein en grillig van vorm en bevatten weinig of in 't geheel geen vet.

Bij de kleuring volgens Van Gieson blijkt, dat de kapsel licht gerimpeld is en dat subcapsulair een laag bindweefsel gevonden wordt in onregelmatig gelocaliseerde partijen. Hier en daar worden gedeelten van de eilandjes door het bindweefsel als het ware afgesnoerd. Behalve de grovere banden van bindweefsel vindt men in verschillende gedeelten fijne roode vezeltjes tusschen de levercellen en den wand der capillairen. In het dieper gelegen leverweefsel zijn sommige centrale venen wat verwijd en blijkt de wand wat verdikt te zijn. De capillairen zijn niet uitgezet. De meeste levercellen worden door fijne roode vezeltjes omgeven. Deze vezeltjes zijn gelegen in een homogene rose gekleurde massa, welke zich tusschen de levercellen en den wand der capillairen bevindt. Ook het bindweefsel in de espaces-portes is hier en daar vermeerderd, vooral als dit aansluiting heeft verkregen bij de onregelmatig verspreide bindweefselbanden.

Met elastine-kleuring zien we, dat het nieuwgevormde bindweefsel nog al veel elastine-vezels bevat. Vooral in de subcapsulaire gebieden ziet men dit duidelijk.

In de Bielschowsky-praeparaten vinden we een licht gerimpelde kapsel. In het subcapsulaire weefsel zijn tusschen en om atrophisch gedissocieerde levercellen fijne zwarte of lichtbruin gekleurde vezeltjes gelegen. Deze verlopen zoowel dicht bij als op eenigen afstand van de levercellen en kunnen de capillairlumina begrenzen of ook wel doordringen. In de diepere gedeelten van de lever zijn de meeste centrale venen normaal, terwijl sommige een toeneming van reticuline-vezels in den wand toonen. Dit laatste ziet men ook om de levercellen. Spoelvormige of knopvormige verdikkingen bezitten deze vezels niet.

Met de kleuring volgens Best blijkt, dat er vrijwel nergens in de levercellen glycogeen aanwezig is. In coupes, gekleurd volgens Unna-Papanheim worden in de celrijke gebieden plasmacellen en enkele leucocyten gevonden.

Samenvatting: Dit 20-jarige meisje, dat sinds eenige jaren lijdende was aan de ziekte van Basedow, is zeer korten tijd na strumectomie overleden.

De lever is zeer klein en weegt 855 gram. De oppervlakte is fijnkorrelig en toont een lichte rimpeling van de kapsel. De randen zijn

uitermate dun en bevatten weinig of geen leverweefsel. Ook bij microscopisch onderzoek is de kapsel gerimpeld. Vooral in de subcapsulaire gebieden doch ook meer in de diepte van de lever worden gebieden gevonden, waar het leverparenchym bijna geheel vervangen is door losmazig, vezelrijk bindweefsel. Deze gebieden zijn vrij willekeurig verspreid en geven aan de lever een zeer bont beeld. Ook daar waar minder bindweefsel te vinden is, zijn de levercellen gedissocieerd en door fijne vezels omgeven. In den wand der venae centrales, die soms licht verwijld zijn, vindt men hier en daar toeneming van bindweefsel. Het bindweefsel in sommige espaces-portes is toegenomen. Het bevat groepjes lymphocyten, enkele plasmacellen en eenige zgn. galgang-woekeringen.

HOOFDSTUK III.

SAMENVATTEND OVERZICHT DER EIGEN WAARNEMINGEN.

Blijkt uit afwijkingen, gevonden hij vorenstaande gevallen, dat de functiestoornis van de lever hij morhus Basedowii een kenmerkend pathologisch substraat hezit?

Op het eerste gezicht is men geneigd deze vraag ontkennend te beantwoorden. Immers, de veranderingen welke gevonden zijn, toonen een zóó groote verscheidenheid, dat het a priori moeilijk is ze alle aan dezelfde oorzaak toe te schrijven. Achtereenvolgens zal ik de belangrijkste van deze veranderingen hier bespreken.

a. *De atrophie van het orgaan.* Uitgedrukt in de gewichtsafneming wordt deze vrijwel constant aangetroffen. Het gemiddelde gewicht bedraagt 1212 gram. In bijgaande tabel komt deze afneming duidelijk tot uitdrukking.

Gewicht van de lever bij patiënten, gestorven aan de ziekte van Basedow.

Geval	leeftijd	geslacht	levergewicht
I (S. 1125)	46 jr.	vrwl.	1225 gr.
II (S. 1197)	47 jr.	vrwl.	925 gr.
III (S. 1363)	17 jr.	munl.	1480 gr.
IV (S. 1394)	61 jr.	vrwl.	1490 gr.
V (S. 1549)	38 jr.	vrwl.	1135 gr.
VI (S. 2838)	50 jr.	vrwl.	850 gr.
VII (S. 2853)	45 jr.	vrwl.	1265 gr.
VIII (S. 2973)	51 jr.	vrwl.	930 gr.
IX (S. 3109)	54 jr.	vrwl.	1720 gr.
X (S. 3401)	48 jr.	vrwl.	1150 gr.
XI (S. 3569)	51 jr.	vrwl.	1000 gr.
XII (S. 3573)	53 jr.	vrwl.	1060 gr.

Geval		leeftijd	geslacht	levergewicht
XIII	(S. 3787)	54 jr.	vrwl.	1250 gr.
XIV	(S. 3842)	50 jr.	vrwl.	995 gr.
XV	(S. 3890)	64 jr.	vrwl.	1110 gr.
XVI	(S. 3892)	40 jr.	vrwl.	1185 gr.
XVII	(S. 4050)	34 jr.	vrwl.	975 gr.
XVIII	(S. 4125)	51 jr.	vrwl.	1385 gr.
XIX	(S. 4136)	24 jr.	vrwl.	1530 gr.
XX	(S. 4138)	46 jr.	vrwl.	1610 gr. (echinococcus)
XXI	(S. 4191)	56 jr.	vrwl.	1495 gr.
XXII	(S. 4468)	52 jr.	mnl.	1170 gr.
XXIII	(S. 4691)	20 jr.	vrwl.	855 gr.

De atrophie kan als éénig verschijnsel optreden, zonder dat in ernstige gevallen nevenafwijkingen voorkomen, zij is dan hoofdzakelijk in de centra der eilandjes te zien, doch veelal treedt zij op in combinatie met andere ziekelijke afwijkingen. Wij zien ze gecombineerd met vetting der levercellen of met eigenaardige capillaire afwijkingen, zooals verwijdingen of vernauwingen en pericapillair oedeem, of in levers met meer of minder nieuwgevormd bindweefsel. De atrophie is dan het duidelijkst waarneembaar in handvormige gebieden, welke geheel willekeurig door de eilandjes loopen, of ook wel contact verkrijgen met centrale venen of espaces portes.

b. *De toeneming van bindweefsel.* Deze kan zóó sterk zijn, dat ze in eenige gevallen tot het beeld van een min of meer typische levercirrhose leidt. In vele gevallen wordt een bindweefseltoeneming gevonden, welke haardsgewijze optreedt en veelal onregelmatig in de eilandjes gelegen is. Ook wordt zij waargenomen als verbredening van verschillende espaces portes of als handen, loopend tusschen driehoekjes van Kiernan en venae centrales.

Niet minder belangrijk is de toeneming van collagene en ook wel van reticuline vezels om de levercellen. Soms zijn vele levercellen verdwenen en kunnen de eilandjes als zoodanig in het vele bindweefsel niet meer terug gevonden worden. In de gevallen, waarin van een „cirrhose” sprake is, is deze te onderscheiden zoowel van de cardiale cirrhose als van die van Laënnec en hebben we waarschijnlijk met een zelfstandig type te doen. De meeste bindweefselvorming wordt in de nabij de kapsel gelegen gebieden gevonden.

c. *Het optreden van eigenaardige circulatiestoornissen.* Deze doen

zich voor in den vorm van capillaire vernauwingen of capillaire verwijdingen, welke ook naast elkaar kunnen voorkomen.

In vele gevallen is het merkwaardig te zien, hoe vooral in de centra der eilandjes nauwe capillairen worden aangetroffen. Deze kunnen dan in wijde intermediair of peripheer gelegen capillairen overgaan. Soms treden sinusoïde verwijdingen op, welke dan onmiddellijk naast zeer nauwe gedeelten gelegen zijn. Te wijde, centraal gelegen capillairen worden betrekkelijk zelden gezien. Wat den inhoud der capillairen aangaat, worden in de meest periphere gedeelten zoowel wijde gevulde capillairen naast sinusoïd verwijde lege capillairen gevonden. Bijna steeds zijn zoowel lymphocyten als monocyten aanwezig.

d. „*Pericapillair oedeem*” en het optreden van eigenaardige fibrillen in dit oedeemvocht. Dit pericapillair oedeem uit zich meestal in het verschijnsel der aflichting van de endotheelcel en in het optreden van een homogene of iets korrelige massa tusschen den capillairen wand en de levercellen. De capillaire lumina worden dan veelal vernauwd, zoodat eventueel aanwezige monocytair cellen in een smalle goot komen te liggen. In het oedeemvocht worden herhaaldelijk formaties van fibrillen waargenomen. De homogene massa wordt dan ongelijkmatiger en meer dradcrig van structuur. Overal in de gebieden der leverceldissociatie worden de levercellen door deze massa's omgeven. Ook met de kleuring volgens van Gieson of volgens Bielschowsky worden deze fijne vezeltjes zichtbaar. Grootere celfiltraten in de ruimte van Disse worden slechts zelden waargenomen. Bloedingen in de pericapillaire ruimten ziet men eveneens zelden. Vooral in die vinden. Zie bijvoorbeeld geval VII.

e. *Het veelvuldig voorkomen van „passieve” dissociatie der levercellen.* Herhaaldelijk is mij opgevallen, dat in meestal willekeurig gelegen, doch vaak handvormige gebieden, de levercellen bijzonder klein en smal zijn en hetzij solitair, hetzij in groepjes van ten hoogste enkele cellen op eenigen afstand van elkander gelegen zijn. Deze dissociatie is soms algemeen, doch doet zich meestal in handvormige gebieden voor en is in het eene levergebied duidelijker dan in het andere. De levercellen zijn klein en atrophisch en soms als ingedeukt of aangevreten van vorm. Zij worden gescheiden door een vaak vezelachtige substantie, welke vocht bevat en met de structuur der capillairen ten nauwste verband houdt. Zij verschillen daardoor van de cellen, waargenomen bij een gewone leverceldissociatie, zooals bijvoorbeeld bij

acute gele leveratrophic. Het maakt geheel den indruk, alsof de leverceldissociatie het gevolg is van de veranderingen der capillairen. Men zou daarom van een „passieve” leverceldissociatie kunnen spreken.

f. *Het voorkomen van degeneratieve veranderingen, waaronder vooral vervettingen, soms ook necrose.* In de meeste gevallen wordt een troebelc ontaarding gevonden, terwijl in vele gevallen een min of meer uitgebreide vervetting optreedt. Deze vervetting is meestal van grofdruppeligen aard en wordt nu eens meer centraal, dan weer meer in de peripherie der eilandjes aangetroffen. Of deze degeneratieve veranderingen tot necrose der levercellen leiden, is niet geheel duidelijk. Veelal krijgt men echter den indruk, dat tegelijkertijd optredende kerndegeneraties en veranderingen in celbegrenzing — zooals uithollingen en indeukingen — het afsterven der cellen inluiden. Ook wordt nogal eens een centrale atrophie gevonden, waarbij de levercellen klein en regressief worden en necrobiotisch te gronde gaan.

Vaak zien wij haarden van necrose, welke of onmiddellijk aan de centrale venae grenzen, of soms ook willekeurig verspreid in de eilandjes aangetroffen worden. De haarden hebben hier meestal een wigvorm, waarbij de smalle zijde veelal naar het lumen der centrale venae gekeerd is. Thrombosen of verschijnselen van venecuse hyperaemie ontbreken, zoodat een afdoende verklaring alsnog ontbreekt.

g. *Het voorkomen van celinfiltraten, welke soms duidelijk het karakter van ontstekingsinfiltraten aannemen.* In verschillende gevallen zijn celinfiltraten te vinden in de espaces portes, in gebieden met veel nieuwgevormd bindweefsel en in willekeurige partijen van levercilandjes. In het laatste geval bevinden zij zich vooral om enkele geïsoleerd liggende levercellen of levercelresten. De subcapsulaire gebieden zijn in zekeren zin bevoorrecht. De infiltraten bestaan hoofdzakelijk uit lymphocyten, doch ten deele ook uit plasmacellen en soms enkele leucocyten.

Men ziet dus: een bonte rij van veranderingen. Het is zonder meer duidelijk, dat vele, zoo niet al deze veranderingen bij talrijke andere pathologische processen dan bij m. Basedowii in de lever aangetroffen kunnen worden.

Om nu aan te toonen, dat één of meer der genoemde veranderingen geheel of tot op zekere hoogte inhaerent zijn aan den m. Basedowii, is het noodig:

- 1°. vast te kunnen stellen dat zij in geen der genoemde gevallen door een ander pathologisch proces zijn veroorzaakt;
- 2°. dat zij juist bij den m. Basedowii een zekere constantheid bezitten in hun optreden;
- 3°. dat zij bij den experimenteel verwekten m. Basedowii bij proefdieren eveneens voorkomen.

In het volgende zal ik trachten na te gaan in hoeverre, bij de door mij waargenomen gevallen, aan de bovengenoemde voorwaarden is voldaan. Daarbij zal ik aan alle soorten van veranderingen, welke zooals uit het voorafgaande blijkt, bij patiënten die aan de ziekte van Basedow zijn gestorven, kunnen gevonden worden, een afzonderlijke paragraaf wijden.

a. *Atrophie van de lever.*

Deze ziekelijke verandering is één der algemeenste verschijnselen, die we aantreffen. Reeds A s k a n a z y had op de kleine, vaak harde lever bij m. Basedowii gewezen. Volgens hem en de meeste schrijvers na hem is een cyanotische induratie de oorzaak daarvan. Op mij rust dus thans de taak na te gaan in hoever bij de door mij onderzochte levers van een atrophie van het parenchym gesproken mag worden en welke oorzaak deze atrophie verklaren kan. Uit de lijst der levergewichten blijkt reeds, dat slechts een drietal organen een gewicht heeft van meer dan 1500 gram. Zelfs wegen vijf van de 23 onderzochte levers minder dan 1000 gram. Het gemiddelde levergewicht bedraagt 1212 gram. In vergelijking met de doorgaans groote lever, die we in het laboratorium te Groningen aantreffen, is dit cijfer wel heel laag. Onwillekeurig rijst de vraag, of dit lage levergewicht ook een gevolg kan zijn van de algemeene vermagering of beter gezegd een uiting is van de algemeene atrophie die we bij den Basedow-lijder kunnen aantreffen. Zooals uit onderstaande lijst blijkt,

Gevallen	levergewicht	lichaamsgewicht
I (S. 1125)	1225 gr.	51,— K.G.
II (S. 1197)	925 gr.	—
III (S. 1363)	1480 gr.	48,4 K.G.

Gevallen	levergewicht	lichaamsgewicht
V (S. 1549)	1135 gr.	41,8 K.G.
VIII (S. 2973)	930 gr.	42,5 K.G.
IX (S. 3109)	1720 gr.	63,3 K.G.
XI (S. 3569)	1000 gr.	55,— K.G.
XII (S. 3573)	1060 gr.	56,5 K.G.
XIII (S. 3787)	1250 gr.	66,5 K.G.
XIV (S. 3842)	995 gr.	34,2 K.G.
XV (S. 3890)	1110 gr.	59,7 K.G.
XVII (S. 4050)	975 gr.	40,— K.G.
XXI (S. 4191)	1170 gr.	52,1 K.G.
XXII (S. 4468)	1170 gr.	55,— K.G.
XXIII (S. 4691)	855 gr.	40,— K.G.

moet men als zeker aannemen, dat in gevallen van extreme vermagering (geval V, VIII, XIV, XVII en XXIII met resp. lichaamsgewicht van 41,8, 42,5, 34,2, 40 en 40 K.G.) het levergewicht zeer laag is (1135, 930, 995, 975 en 855 gr.). Niettemin hebben wij m.i. niet het recht te spreken van een uitputtingsatrophie, noch in de 4 met name genoemde gevallen, noch bij de overige levers. We vinden toch ook patiënten met een ongeveer normaal lichaamsgewicht en een zeer kleine lever (bv. geval XIII, 66,5 K.G., 1250 gram). Over het algemeen echter meen ik, dat we wel mogen zeggen, dat hijsterke vermagering van den Basedowlijder een groote kans bestaat, dat we een kleine lever zullen vinden. Doch zoowel deze vermagering als de leveratrophie moeten we dan heschouwen als te zijn ontstaan door eenzelfde oorzaak, in casu den morbus Basedowii. Beide zijn een uiting van het werken door denzelfden schadelijken factor.

Bestaat er een zeker parallelisme tusschen lichaamsgewicht en leveratrophie. De tweede vraag, die we ons thans stellen moeten, is deze of misschien de leeftijd ook invloed uitoefent. Hebben we, gezien den vrij hoogen gemiddelden leeftijd, niet met een ouderdomsatrophie te doen? Reeds direct antwoorden we hierop, dat de meesten onzer patiënten den middelbaren leeftijd hereikt hadden en twee zelfs meer den 60 jaar oud waren. Helaas heschikken we slechts over enkele gevallen van jeugdige personen (17, 20, 38, 40, 34 en 24 jaar), welke echter toch allen een laag levergewicht (resp. 1480, 855, 1135, 1185, 975 en 1530 gram) toonen. Trouwens het beeld eener atrophia fusca

wordt in geen enkel geval gezien. Een aanzienlijke ophooping van bruin pigment ontbreekt in al onze gevallen (XIV, XV, XVI, XVII, XXII). Wel ziet men soms plaatselijk een atrophie en een langzaam verdwijnen der levercellen, hoofdzakelijk in de centra der eilandjes, doch het beeld eener bruine atrophie kunnen we o.i. gevoeglijk buiten beschouwing laten. Trouwens het pathologisch-anatomisch beeld dat we in onze atrophische lever aantreffen, biedt zoodanige variaties, dat reeds uit dien hoofde geconcludeerd mag worden, dat de leeftijd, zoo hij al een rol spelen mag, toch zeker niet van domineerenden invloed is. Nu eens gaat de atrophie gepaard met acuut degeneratieve verschijnselen in den vorm van vervettingen of necroses, b.v. geval III en X, dan weer wordt aanzienlijke bindweefselvorming waargenomen, of ook wel treedt de atrophie in willekeurige bandvormige gebieden op en is dan zelden in de centrale deelen opvallender. De hoogere leeftijd in de door mij bestudeerde gevallen lijkt mij het meest verklaarbaar door meerdere gepraedisponeerdheid van oudere patiënten voor den m. Basedowii (S a t t l e r). Meer aandacht dient zeker gewijd te worden aan de randatrophie. H e i n e m a n n heeft opgemerkt, dat in de gevallen van R ö s s l e de normale subcapsulaire atrophie en bindweefselvorming nergens overschreden werd. Ook in onze gevallen is vooral de atrophie het duidelijkst aan de randen en in de gebieden dicht onder de kapsel gelegen. Veelal gaat deze atrophie gepaard met dissociatie der levercellen, bindweefseltoeneming en celinfiltraten. Zoowel bij de atrophia fusca als in overigens normale levers (E n d e r s, M e t z l e r) zijn randatrophieën bekend.

Ofschoon we de mogelijkheid van atrophia fusca reeds konden buitensluiten, kunnen we hier nog vermelden, dat bij deze atrophie de uitgebreide leverceldissociaties en bindweefselvorming, ook in de subcapsulaire gebieden ver van den rand verwijderd, zooals wij in onze gevallen beschrijven, niet bekend zijn. Ook overschrijden deze veranderingen verre de door E n d e r s en M e t z l e r medegedeelde. Bovendien wordt in de door mij beschreven gevallen nooit een atrophie alleen onder de kapsel of in den rand gevonden, zonder dat deze in de diepere levergebieden eveneens voorkwam.

Zooals ik in het begin reeds heb opgemerkt, was volgens A s k a n a z y en de meeste onderzoekers na hem de veelvuldigste oorzaak van het ontstaan van de atrophie een chronische stuwung. In de laatste jaren is er steeds strijd over de vraag of de Basedow-lever een stuwings-

lever is of een specifieke, zoogenaamde „thyreotoxische” lever. Gezien het groot belang van deze kwestie zullen we dus nader hebben na te gaan, of in onze gevallen stuwings een rol speelt.

h. *Bindweefselvermeerdering.*

Uit de beschrijving der gevallen hemerken wij, dat in ongeveer de helft onzer gevallen van Basedow-lever een duidelijke bindweefsel-toeneming aanwezig is. Deze bindweefselvermeerdering verkrijgt zelfs in enkele levers een cirrhotisch karakter. Reeds Eger (1880), Farner (1896) en Askanzky (1898) vermeldten een meer of minder uitgebreide bindweefselvermeerdering in de lever bij den Basedowlijder. Ook later wordt in de litteratuur de combinatie levercirrhose en m. Basedowii vermeld (Sattler 1909, Marine en Lenhart 1911, Matti 1912, Von Pettavel 1912, Landau 1913, Rantmann 1913, Goodpasture 1921, Van Rijssel 1922, Aszmann 1931, Zimmermann 1932, Rössle 1933, Hammer 1933, Beaver and De Pembroton 1933, Hahàn 1934, Manzini 1936, e.a.)

Aanvankelijk beschouwde men het voorkomen van levercirrhose bij m. Basedowii alleen als een uiting van stuwings- en hooordeelde men deze cirrhose als een stuwingsinduratie of „cirrhose cardiaque”. (Eger, Farner, Askanzky e.a.) In een volgende periode werd de levercirrhose beschouwd of als een foie cardiaque of als een toevallige vondst, naast de ziekte van Basedow (zie Chvostek). In 1922 wees Van Rijssel op het voorkomen van levercirrhose bij m. Basedowii. Hij vermoedde eenigen samenhang.

Aszmann (1931) schrijft de leververanderingen bij den Basedowlijder gedeeltelijk toe aan hartinsufficiëntie, gedeeltelijk aan intoxicatie der levercellen. Hammer (1933) wijdt in zijn proefschrift een hoofdstuk aan den m. Basedowii als aetiologische factor bij het ontstaan eener cirrhose. En de omstreeks dezen tijd verschenen publicaties van Rössle, Holst, Hahàn, Zimmermann plaatsten dit vraagstuk in het volle licht. Al deze schrijvers aanvaardden een thyreotoxische leverbeschadiging, welke tot een cirrhose of een daarop gelijkenden toestand zou kunnen leiden. Hiertegenover staat de publi-

catie van Heinemann, welke alle bindweefseltoeneming weer toeschrijft aan stuwning.

Zoo stellen wij ons thans zelve de vraag: is de bindweefseltoeneming in onze gevallen het gevolg van slechte hartwerking of moeten wij deze vorming van bindweefsel zien als een reactie op een leverbeschadiging door m. Basedowii of zijn er misschien andere factoren, die hier de verklaring kunnen geven?

Het feit, dat in de helft der gevallen een duidelijke toeneming van bindweefsel getoond kan worden, is wel zeer merkwaardig. Ongetwijfeld zijn er veel ziekte toestanden welke in de lever tot bindweefselvorming kunnen leiden, doch de vaststelling, dat de bindweefseltoeneming in onze gevallen, ondanks de onregelmatige localisatie een zekere eenheid vertoont, doet toch een zelfde oorzaak voor haar ontstaan vermoeden.

Uit de beschrijving onzer gevallen is gebleken, dat de bindweefselvorming noch diffuus, noch stelselmatig in bepaalde gedeelten voorkomt. Zij doet zich in verschillende gebieden van een en dezelfde lever zeer ongelijkmatig voor en vormt niet alleen onregelmatige banden in de eilandjes, doch wordt ook gezien als verbreeding der scheeden van Glisson of als fijne, straalvormige uitloopers, welke door de eilandjes heen loopen en ook wel verbinding krijgen met de centrale venen.

Een dergelijke onregelmatige bindweefselverdeeling vinden we in al onze gevallen terug, hoewel ze in de meer karakteristieke Basedow-levers vaak annulaire vormen aanneemt en het beeld eener cirrhotische lever of zelfs wel bereikt wordt. De rijkste bindweefselvorming treft men veelal subcapsulair aan.

Op grond van groote overeenstemming in de localisatie van het bindweefsel in alle door ons beschreven gevallen, afgezien van de onregelmatigheid in de fijnere verdeeling, mogen wij toch zeker gaan denken aan een gemeenschappelijke oorzaak. Vóórdat deze conclusie getrokken mag worden, hebben we echter na te gaan, of ook andere ziekte toestanden dan de m. Basedowii een invloed uitoefenen.

Thrombosen, infarcten, arteriosclerose kunnen uitgesloten worden. Tuberculose bestond in de lever van geval XXII; doch juist in dit geval ontbrak een toeneming van bindweefsel, afgezien van enkele fibreuse tuberkels.

Voor lues vonden we in de klinische gegevens geen aanwijzingen, evenmin als voor infectieziekten of bloedziekten. Ook werd van een

chronisch alcoholisme niets vermeld. Dat de bindweefselvorming niet op een knobbelige hyperplasie van Marchand berust, blijkt duidelijk uit de beschrijvingen. Er blijft dan over, dat de toeneming van bindweefsel toegeschreven moet worden of aan een eventuele stuwingsinduratie of aan een of andere fibreuse hepatitis, welke een eigen oorzaak heeft of ontstaan is onder den invloed van den m. Basedowii. Een combinatie van beide, stuwing en ontsteking, is natuurlijk ook zeer wel mogelijk.

We hebben reeds gezegd, dat de meeste schrijvers de chronische stuwingsinduratie als oorzaak aanvaardden. Bezien wij echter de klinische verschijnselen van onze patiënten, dan blijkt, dat slechts in een vijftal gevallen (geval I, VI, VII, VIII, XVIII) een decompensatio cordis gevonden werd. In geval VIII was deze voor therapie vatbaar; de patiënte overleed post-operatief. Beginnende klachten van insufficiëntie in den vorm van oedemen, nycturie of cyanose werden in de overige gevallen niet gevonden, behoudens een gering practibiaal oedeem in de gevallen IX, XI, XII, XV. Van een algemeen voorkomende stuwingsinduratie kan dus zeker niet gesproken worden.

Ook de pathologisch-anatomische kenmerken der bindweefselrijke levers pleiten niet voor de opvatting van een cyanotische induratie. Werd een lichte circulaire toeneming van bindweefsel om de centrale venen gevonden, dan was deze, evenals de verwijding der venae centrales, slechts plaatselijk aanwezig. Bovendien was deze toeneming van bindweefsel zeer gering. Stuwingsstraten ontbraken. In plaats dat genoemde capillairverwijdingen in de centra der eilandjes gelocaliseerd waren, werden deze nog al eens peripheer gevonden of ze ontbraken zelfs geheel. Het tralievezelbeeld geleeft nergens op het beeld der stuwingscirrhose, zooals H e r x h e i m e r die beschreven heeft. Integendeel, vele zelfstandige centra van vezelvorming deden aan een speciale soort van bindweefselvorming denken.

Afgezien van het feit, dat de stuwingsinduratie zeer ernstig en langdurig geweest moet zijn, voordat bindweefselvermeerdering optreedt — zooals blijkt uit geval I, met zeer langdurige stuwingsinduratie en geen bindweefselvermeerdering! — pleit vooral de localisatie van het bindweefsel tegen het aannemen van cyanose als oorzaak. Het bindweefsel toch wordt gevonden als toeneming der espaces-ports, die in onregelmatige banden in de eilandjes of als fijne verbindingen tusschen of langs een centrale vene en het driehoekje van Kiernan verlopen.

c. Het optreden van eigenaardige circulatiestoornissen in den vorm van vaatvernauwingen, al of niet gecombineerd met verwijdingen der capillairen.

Zooals uit ons literatuuroverzicht blijkt, was R ö s s l e een der eersten, die in de Basedowlever eigenaardige afwijkingen der capillairen opmerkte. Behalve gevallen van passieve hyperaemie beschrijft hij andere van centraal of intermediair gelocaliseerde hyperaemie, welke volgens hem door ernstige, pleksgewijze gelocaliseerde verlammingen van capillairen zouden ontstaan zijn. Tegenover deze verwijdingen staan gebieden met vernauwde, bloedlooze of alleen met plasma gevulde capillairen. Ook de capillairwand is ziek, hetgeen zich in zwelling, in verandering van kleurbaarheid en tenslotte in het ontstaan van openingen kenbaar maakt. Treedt eenmaal bij de vorming van openingen pericapillair oedeem op, dan ziet R ö s s l e zelfs bloedingen in de pericapillaire ruimten. De endotheelcellen gaan te gronde en kunnen losraken en de lumina der capillairen opvullen. In zijn mededeeling uitte H o l s t het vermoeden, dat er geen capillairstoornissen waren, hoewel hij verschillende leveraandoeningen zag, zonder dat er cardiale stuwning aanwezig was. H e i n e m a n n ontkent alle door R ö s s l e beschreven capillaire verschijnselen. Volgens haar ziet R ö s s l e een schijntoestand voor pericapillair oedeem aan en liggen in de meeste gevallen de reticulaire vezels tegen de levercellen aan. Het loslaten der sterzellen van K u p f f e r en ook het schijnbaar pericapillair oedeem zou waarschijnlijk agonaal of postmortaal tot stand komen.

Gaan wij onze gevallen na, dan blijkt, dat in vele gevallen de capillairen gevuld zijn met gehaemoliscerde erythrocyten. Of deze haemolyse aan agonale of postmortale invloeden toe te schrijven is, of dat deze reeds een uiting van een capillaire stoornis zou zijn (R ö s s l e), lijkt mij moeilijk te beslissen. Niet onbelangrijk lijkt mij de mededeeling van H e i l m e y e r omtrent een vermeerderde haemoglobineafbraak bij de Basedowlidders.

Is de inhoud der capillairen merkwaardig — hierover later meer — niet minder vreemd gedraagt zich het lumen. Wijde capillairen kunnen plotseling overgaan in nauwe of omgekeerd. Dan vinden we normale centrale capillairen, welke schijnbaar zonder aanleiding overgaan in wijde intermediair of peripheer gelegen capillairen. Intermediair of peripheer kunnen wijde vlekvormige hyperaemische gebieden gevon-

den worden, zonder dat verschijnselen van stuwung in de centrale gedeelten hestaan.

H a b à n verkreeg in het dierexperiment veranderingen in het capillaire systeem. De capillairen waren meestal wijd en bevatten dan veelal nitgeleogde roode bloedlichaampjes of zij waren leeg. Er bestond woekering van endotheelcellen en meestal was pericapillair oedeem aanwezig. Deze stoornissen traden vooral op, indien complicerende infecties het ziektebeeld verergerden.

Heinlein en Dieckhof zagen bij hun dierproeven eigenaardige bloedophooping in de capillaire gebieden, welke zij alleen door capillairverlammingen verklaren konden. Ofschoon Gerlei wel eigenaardige centrale necroses zag optreden bij konijntjes, die hij met thyroxine behandeld had, vermeldde hij toch geen specifieke capillairverschijnselen. Wel beschreef hij, evenals Hashimoto, sterk gevulde centrale venen en capillairen.

Of in deze experimenten geen capillaire stoornissen aanwezig waren, zooals H a b à n, ofschoon hij dit aanvankelijk ontkend had, later toch bevestigde, kan ik niet uitmaken. Zeker is het, dat in vele der door mij onderzochte gevallen eigenaardige capillaire beelden te zien zijn die zich niet gemakkelijk laten verklaren. Ook lijkt het mij onwaarschijnlijk, dat agonale of postmortale invloeden hier een rol zouden spelen, aangezien deze afwijkingen in andere sectiegevallen vrij zelden te zien zijn.

We zullen later in het vierde hoofdstuk hebben na te gaan, of de oorzaak ook te zoeken is in de ziekte van Basedow.

d. *Pericapillair oedeem en het optreden van eigenaardige fibrillen in dit oedeemvocht.*

Het is merkwaardig te zien, hoe in vele der beschreven levers de levercel-dissociatie gepaard gaat met het optreden van vocht of een min of meer vezelige substantie, tusschen de levercellen enerzijds en den capillairwand anderzijds.

Veelal is deze tusschenstof egaal-rose gekleurd en is zij duidelijk korrelig en eiwithoudend. Vooral in geval X en XIX is dit pericapillaire oedeem duidelijk te zien. Hier worden de meest regressieve, grillig gevormde levercellen omgeven door een licht-rose, meestal

homogene, soms ietwat korrelige zône, doordat de cellen der vaatwanden duidelijk afgelicht zijn van de levercellen. Deze ruimte van Disse, d.w.z. de pericapillaire ruimte tussen de endotheelcellen der capillairen en de levercellen, is hier opgevuld met eiwithoudend vocht.

Volgens Rössle treedt plasma uit de capillairen als gevolg eener „capillaritis”. Inderdaad worden ook door ons monocysten gevonden, en kan, zooals wij in de lever van geval XIV zien, vaak gelijktijdig een tekort aan roode bloedlichaampjes optreden. Voor de oorzaak dezer vochtophooping verwijs ik echter naar het volgende hoofdstuk.

Käthe Heinemann, die hij een vijftal Basedowlevers eveneens pericapillair oedeem waarnam, ontkende eenigen specifiek Basedowinvloed. Zij ziet het oedeem bij tal van andere ziekten optreden. Bovendien is het secondaire, mechanische stuwingsoedeem niet van het primaire oedeem te onderscheiden, dat door onmiddellijke beschadiging van den capillairwand veroorzaakt wordt. Tenslotte is de aflichting der endotheelcellen van het tralievezelsysteem en de daarmee gepaard gaande veranderingen een agonaal of postmortaal verschijnsel. Heinemann betwist dus aan Rössle het geheele beeld der sereuse hepatitis en beschouwt de Basedowlever als een chronische stuwingslever.

Ook Keschner en Klempere bestrijden de opvatting dat dit een hepatitis zou zijn. Ter rechtvaardiging van Rössle zij echter medegedeeld, dat deze laatste de capillaritis nooit als een specifiek Basedowverschijnsel vermeld heeft, daar hij deze aandoening ook wel bij septische en andere ziekten gezien had (endocarditis ulcerosa b.v.).

Afgezien van de ontstaanswijze van dit pericapillair oedeem worden wij vooral getroffen door het veelvuldig voorkomen van dit verschijnsel, zij het meestal minder algemeen dan in geval X, XIV of XIX, maar meer plaatselijk in handvormige, willekeurig gelegen gebieden.

In vele gevallen wordt de homogene tussenstof duidelijk vezelig. Zoowel in haematoxyline-eosine- als in van Gieson- en Bielschowsky-praeparaten is ongetwijfeld vermeerdering van vezels te vinden. Deze vezels liggen dan duidelijk waarneembaar in de ruimte van Disse en bestaan gedeeltelijk uit collagene en gedeeltelijk uit reticuline-vezels. Ook zijn de oorspronkelijke tralievezels in zichtbare mate toegenomen en verdikt. Deze pericellulaire fibrose beschouwt Rössle als een gevolg van pericapillaire fibrillenvorming. Deze fibrillen ont-

staan, volgens hem, zonder de aanwezigheid van fibroblasten, of zonder dat een gewone ontsteking de aanleiding is. Later zullen wij op de histogenese dezer fibrillen dieper ingaan. Terloops zij echter opgemerkt, dat ook bij chronische stuwung bijna steeds een hyperplasie of hypertrophie der tralievezels optreedt.

In vrijwel alle door ons beschreven levers, waarbij handvormige gebieden van dissociatie gevonden worden, treft men vezelvermeerdering om de levercellen en tusschen deze en den capillairwand aan. Met kleuring volgens Van Gieson en volgens Bickelshowsky blijken de meestal atrophische levercellen door fijne roode of zwarte vezels omsponnen te zijn. In vele dezer dissociatiegebieden treden ook bindweefselachtige cellen op en gaat het oedemachtig karakter verloren, zoodat de gelijkenis met bindweefsel onmiskenbaar wordt. Dit bindweefsel verkrijgt echter nooit een dichte structuur, doch behoudt steeds groote mazen. Het sluit dan onmerkbaar aan bij het reeds eerder vermelde bindweefsel.

Daar de vezelvorming in het oedeem vaak voorkomt, meen ik veel betcekenis aan deze processen te mogen hechten in verband met mijn onderzoek. Al treden deze verschijnselen ook bij andere ziekten op en zijn ze histologisch niet van stuwung te onderscheiden, een feit blijft het, dat in de meeste onzer gevallen geen stuwung aanwezig was en dat ook septische processen ontbraken.

Waarschijnlijk moet aan bepaalde eigenschappen van den m. Basedowii toch wel groote invloed toegekend worden om het veelvuldig optreden van deze verschijnselen te kunnen verklaren.

e. *Het veelvuldig voorkomen van passieve leverceldissociatie.*

Hieronder is niet te verstaan de dissociatie, zooals we die kennen als postmortaal verschijnsel, waarbij we meestal den indruk krijgen, dat de levercellen hun onderlingen samenhang verliezen, maar met passieve leverceldissociatie bedoelt men een toestand, waarbij de levercellen door een optredende stof van elkander gescheiden worden, of als het ware uit elkander gedreven worden. In tegenstelling met de postmortale dissociatie zijn bij deze passieve leverceldissociaties de onderlinge afstanden tusschen de levercellen over het algemeen grooter.

In vele der door ons beschreven Basedow-levers is het opmerkelijk te zien, hoe veelal in onregelmatig-gelocaliseerde, bandvormige gebieden dissociatie der levercellen optreedt. Het protoplasma der levercellen vertoont vrij fijne tot tamelijk groote druppelvorming. De celcontouren zijn wisselend. Worden zij gescheiden door een meer vocht houdende stof (pericapillair oedeem), dan is de vorm als aangevreten en afgeknabbeld (R ö s s l e). Bevat de tussenstof meer vezels, dan is de levercelvorm meer langwerpig en schijnbaar ingedeukt. Meestentijds zijn de levercellen atrophisch en in vele gevallen krijgen we den indruk, dat zij vroeg of laat te gronde gaan. Opvallend is ook, dat de leverceldissociatie plaatselijk zeer verschillend verloopt. Het verschijnsel treedt haardsgewijze op, zooals eigenlijk alle beschreven veranderingen haardsgewijze plaatsvinden. De dissociatie, welke zich meestal in onregelmatige, bandvormige gebieden voordoet, is niet steeds even duidelijk waarneembaar en wordt soms alleen aangetroffen in de omgeving der driehoekjes van Kiernan en van willekeurig gelegen infiltraatjes.

Dit verschijnsel is m.i. van onmiskenbare betekenis voor het verklaren van de Basedow-lever. Vooral R ö s s l e heeft hierop gewezen. Ook B e a v e r en D e P e m b e r t o n vermelden dit in hun artikel. Zij beschrijven een uiteendringen van atrophische levercellen door onregelmatig optredend bindweefsel. Andere schrijvers wijdden hun aandacht minder speciaal aan deze dissociaties, ofschoon zij allen wel een uiteenwijken en atrophieeren der levercellen waarnamen (Z i m m e r m a n n, H a b à n, W e l l e r, W a r t h i n e a.). Ook bij tal van andere ziekten kan dissociatie optreden. We denken bijvoorbeeld aan chronische stuwings, aan cirrhoses, aan stuwingsoedeem etc., doch reeds in den aanvang hebben we kunnen vaststellen, dat deze oorzaken in onze gevallen een min of meer ondergeschikte rol spelen. Ook de dissociatie is, zij het dan waarschijnlijk secundair onder invloed van den m. Basedowii ontstaan. Of hierbij alleen gedacht moet worden aan een directe inwerking van een vergift op de levercellen of op de capillairen of op het interstitium, zullen we later bespreken.

In het dierexperiment ziet H a b à n wel verschijnselen van acute leverceldissociatie met vochtphooing in de ruimte van Disse, doch een meer vezelige tussenstof neemt deze onderzoeker niet waar. Waarschijnlijk ligt de verklaring voor deze negatieve uitkomst van H a b à n in den korten duur van het experiment.

f. Het voorkomen van degeneratieve veranderingen; vooral vervettingen, soms ook necrose.

Behoudens een casuïstische mededeeling van Raab en Terplan (1923) omtrent een subacute leveratrophie bij m. Basedowii en een beschrijving van acute gele leveratrophie door Kerr en Rusk (1922) in een geval van hyperthyreoidie, werden aanvankelijk weinig degeneratieve afwijkingen bij de Basedow-lever vermeld. Ze werden althans veronachtzaamd.

Later wijst Wegelin in het handboek van Henke-Lubarsch op het voorkomen van vervettingen van de lever bij Basedow-lijdens. Deze vervettingen, gecombineerd met cirrhoses, waren vroeger reeds opgevallen aan Marine en Lenhart (1911). Ook Von Pettavel (1912) en Matti (1912) vonden enkele vettig gedegenererde levers bij gevallen van m. Basedowii.

Mc. Carrison (1917) e.a. beschouwden deze vervetting als een gevolg van een toxischen invloed op de lever. Wegelin aanvaardt naast een toxischen invloed, toch ook een slechte circulatie als belangrijke nevenfactor. Volgens hem en zooals reeds vóór hem door zijn leerling Von Pettavel aangetoond werd, mist de lever van den Basedow-patiënt glycogeen en is daardoor minder weerstandkrachtig. In de latere jaren vermelden Warthin (1930) en Weller (1931) vervettingen en troebele zwellingen als veelvuldig voorkomende veranderingen bij de Basedow-lever, welke echter voor den m. Basedowii niet typisch zouden zijn.

Aszmann (1931) ziet acute gele leveratrophie optreden bij m. Basedowii met complicerende icterus. Holst (1933) vindt bij 19 Basedow-levers 9 gevallen met parenchymateuze of vettige degeneratie en verlaging van het gewicht. Rössle (1933) beschrijft „centro-acinaire” en peri-veneuze necroses, die tot acute of subacute leverdystrophie verergeren kunnen. Beaver en De Pemberton (1933) hechten weinig waarde aan de acute degeneratieve beschadigingen van de lever. Zij vinden, naast vettige degeneratie, in de helft der gevallen (107!) centrale necrosen en in 6.5 % haardsgewijze voorkomende necroses. Manzini (1936) vindt in acute gevallen hepatolytische haarden.

Het voorkomen van degeneratieve leverafwijkingen bij allerlei

andere ziekte-toestanden dan bij m. Basedowii moet voor ons natuurlijk wel een waarschuwing zijn om niet al te groote hettekenis aan deze afwijkingen te hechten. Het feit echter, dat vooral in het dierexperiment veelvuldige degeneratieve leverbeschadigingen beschreven worden (zie beneden), doet ons toch, ongeacht de bovenvermelde aanhalingen uit de litteratuur, afvragen, of deze parenchymafwijkingen niet kunnen medewerken tot den typischen bouw van de Basedow-lever.

In vrijwel alle door ons beschreven levers blijkt troebele ontaarding aanwezig te zijn. Het protoplasma der levercellen is fijn- tot grof-druppelig; de kernen zijn vaak in regressie: vacuolisatie, karyorhexis, chromatolysis, pycnosis en karyolysis.

Aangezien het pathologisch-anatomisch onderzoek vrij snel na den dood geschiedde, is de invloed der post-mortale veranderingen zoo veel mogelijk beperkt. Natuurlijk zijn agonale factoren, complicerende infecties en operatie-invloeden niet uit te sluiten, doch daar in het dierexperiment nogal eens troebele zwelling gevonden wordt (Schölzer, Habàn, Gerlei, Abelin, c.s. en vele anderen), meen ik toch op dit verschijnsel te moeten wijzen, vooral daar dit in bijna alle gevallen voorkomt.

Een min of meer duidelijke leververvetting wordt in mijn materiaal in 7 gevallen aangetroffen (I, VI, IX, XVIII, XIX, XX, XXI). In een drietal levers is de vervetting algemeen (I, VI, XX). In de lever van geval I wordt, na een langdurige decompensatio cordis, een beeld van een acute leveratrophie gevonden, evenwel met betrekkelijk weinig necrotische veranderingen. In de twee andere levers vindt men de vervetting tezamen met een min of meer duidelijke cirrhose. Afgezien dus van geval I, hetwelk ik als een twijfelachtig geval beschouw, komen in mijn materiaal geen duidelijke algemeene vette degeneraties voor. Dit in tegenstelling met de mededeelingen van Holst, Wegelin, Habàn, Beaver en DePemberton. Ook zag ik niet het beeld eener acute leveratrophie, zooals deze door laatstgenoemde en door andere schrijvers is beschreven.

Wel kan ik echter bevestigen, dat troebele zwelling zeer veel voorkomt en dat vette ontaarding, zij het dan minder diffuus, doch meer haardsgewijze en zoowel centraal als peripheer gezeteld, zeker niet zelden aanwezig is. Niet onaardig in dit verband is de ervaring van Abelin, dat bij dieren, waaraan thyroxine is toegediend, naast een

glycogeenafneming ook een vetarmoede in de lever optreedt, terwijl Schönlöcher daarentegen na grootere doses wél vervetting vindt.

Rössle constateerde in de Basedow-levers weinig of geen vet, dat bovendien zeer onregelmatig verdeeld was. Alleen in combinatie met necroses werd een soort vettige onttaarding door hem waargenomen.

In geval III vond ik eigenaardige haarden van necrose, welke wigvormig aansloten aan de venae centrales of ook wel peripheer in de eilandjes gelegen waren. Door stuwing waren deze haarden, gezien hun vorm en hun vaak periphere localisatie, niet te verklaren. Ook ontbraken thrombosen. Een combinatie met vervetting werd niet gevonden. Het betrof hier een jong meisje, dat na angina in „Basedow-coma” overleden was. Of deze necroses onder den invloed van de thyreotoxicose waren ontstaan, durf ik niet zeker te beweren. Merkwaardig is, dat Beaver en DePemberton in de helft van hun gevallen necrotische haarden hebben geconstateerd. Ook in het dierexperiment zijn deze haarden van necrose der levercellen veelvuldig beschreven (Hashimoto, Gerle, Habàn c.a.) Volgens Habàn vindt men deze necroses vooral bij die proefdieren, waarbij complicerende infecties als het ware een toxisch surplus vormen.

Opvallend is, dat bij de meeste proefdieren de necrose centraal optreedt, terwijl in ons geval de haarden van necrose zoowel centraal als peripheer gezien werden. Indien we de casuïstische mededeelingen omtrent leverbeschadigingen en de hieraan aansluitende publicaties van Holst, Wegelin, Habàn c.a. overzien en hiermede de experimenteel verkregen gegevens vergelijken, lijkt het mij toch niet zonder meer gerechtvaardigd, de veelvuldige troebele zwelling, de in enkele gevallen optredende algeheele vervetting en de in één geval waargenomen haarden van necrose als zonder betekenis zijnde te verwaarloosen.

g. Het voorkomen van celinfiltraten, welke soms duidelijk het karakter van ontstekingsinfiltraten aannemen.

In vrijwel alle levers vindt men infiltraten van cellen, welke niet alleen in de espaces-portes gelegen zijn, doch ook willekeurig verspreid in de eilandjes voorkomen. Deze cellen kunnen zich in grootere ge-

bieden ophoopen, doch zij worden ook in kleine groepjes gezien om geïsoleerd liggende levercellen. De infiltraten bestaan overwegend uit kleine, ronde, op lymphocyten lijkende cellen. Verder vindt men, naast sporadisch voorkomende leucocyten en plasmacellen, ook cellen van minder duidelijk type, welke soms op levercellen lijken, met zeer weinig protoplasma. W e l l e r beschouwde de Basedow-lever, in verband met het voorkomen van deze celinfiltraten, als een interlobulaire chronische parenchymateuse hepatitis.

R ö s s l e vat deze infiltraten op als uiting van een bij den Basedowlijder gelijktijdig aanwezigen status thymico-lymphaticus. Zij zijn dan te beschouwen als een ophooping van lymphoid weefsel in de kapsels van Glisson.

De aanwezigheid van plasmacellen, de polymorphie der cellen en de groepeerings van geïsoleerd liggende, vaak te gronde gaande levercellen pleiten mijns inziens toch wel zeer sterk voor de opvatting van W e l l e r, in elk geval wel voor de gedachte, dat we met een of andere ontsteking te doen hebben.

In de litteratuur vind ik een mededeeling van H a s h i m o t o over soortgelijke infiltraten in de hartspier van ratten, welke schildklierweefsel in hun voedsel hebben gekregen. H e i n l e i n en D i e c k h o f vermeldten bij katten, welke behandeld waren met thyroxine, eveneens infiltraten van lymphocyten, histiocyten en fibroblasten in de hartspier. In de lever zagen ze deze celinfiltraten niet. Overigens werd in de litteratuur van deze celophooping geen gewag gemaakt.

Wel moet er nog op gewezen worden, dat de omvangrijkste infiltraten in de subcapsulaire zônes worden aangetroffen. Vooral in die gedeelten, waarin het oorspronkelijke leverparenchym vervangen is door bindweefsel, kunnen uitgebreide celinfiltraten optreden. Terloops zij hier nog opgemerkt, dat deze subcapsulaire afwijkingen veel ernstiger zijn dan de normale schommeling, die door E n d e r s en M e t z l e r beschreven wordt.

Een belangrijk argument, dat pleit voor het onstekingskarakter dezer infiltraten, ligt in het reeds vermelde feit, dat zij veelal gegroepeerd zijn om één of meer, geïsoleerd-liggende levercellen, welke meestal klein en in regressie zijn. De aanwezigheid van vezels en fibrocyten pleit tegen een zuiver lymphocytair reactie. Ofschoon noch in de litteratuur van de leverafwijkingen bij de ziekte van Basedow, noch in die van de dierexperimenten een bijzondere beteekenis aan deze

infiltraten wordt toegekend, meen ik toch het recht te hebben, gezien het veelvuldig voorkomen in onze gevallen, aan deze infiltraten waarde te hechten. Of zij ons bij de theorie over de pathogenese van de Basedow-lever kunnen helpen, zullen we in het volgende hoofdstuk zien.

HOOFDSTUK IV.

BESCHOUWINGEN OVER DE ONTSTAANSWIJZE DER AFWIJKINGEN.

In het voorgaande hoofdstuk hebben we gezien, hoe tal van eigenaardige afwijkingen in de lever van een lijder aan de ziekte van Basedow kunnen optreden. Thans stellen wij ons de vraag of deze afwijkingen uit den invloed eener thyreotoxicose kunnen worden verklaard en of het mogelijk is, ze als een samenhangende eenheid te beschouwen?

Alvorens hierop in te gaan willen we nog een korte samenvatting geven van alle afwijkingen, welke wij hebben gevonden.

In vrijwel alle door ons onderzochte levers vinden we een min of meer opvallende *atrophie* (laag levergewicht en kleine levercellen in het microscopische beeld). Deze atrophie is wisselend van aard. Soms wordt zij hoofdzakelijk aangetroffen in de centra der leverkwabjes, soms hetreft zij meer willekeurig gelegen handvormige levercelgebieden. Nu eens is zij de voornaamste leverafwijking, dan weer gaat zij gepaard met dissociatie der levercellen, bindweefselvorming, etc. In sommige gevallen treedt zij algemeen op, in andere meer plaatselijk.

Ook *vermeerdering van bindweefsel* treffen we veelvuldig aan. Niet alleen in de subcapsulaire gebieden is zeer dikwijls een min of meer onregelmatige bindweefselvorming opgetreden, maar vaak ook in de diepere leverpartijen. Het nieuwgevormde bindweefsel kan uitgaan van het periportale weefsel en in verbinding treden met een of meer centrale venen. Vaak verloopt het echter in geheel willekeurig gelegen handvormige gebieden. In enkele gevallen zien we een duidelijke annulaire bindweefselvorming, zoodat we het beeld van een min of meer vergevorderde levercirrhose voor ons hebben; alleen het onregelmatige karakter belet ons dan een cirrhose van Laënnec te diagnostiseeren.

Deze bindweefselvermeerdering is dus, evenals de atrophie, wisse-

lend van aard. Ook kan zij in het eene levergedeelte duidelijk aanwezig zijn, terwijl zij in een ander gedeelte volkomen ontbreekt. Veelal gaat zij gepaard met capillairverschijnselen, pericapillair oedeem, met vorming van fibrillen in het oedeemvocht en passieve levercel-dissociatie.

Van *pericapillair oedeem* spreken we, wanneer er tusschen de levercellen en den wand van de capillairen een zône aanwezig is, die met de haematoxyline-eosinekleuring wolkige of korrelige neerslagen toont, en waarin vaak duidelijke fibrillen te zien zijn. Dringt deze wolkige, korrelige, eventueel vezelige oedeemmassa tusschen de levercellen door, dan spreken we van *passieve levercel-dissociatie*. Het is opmerkelijk, dat we bij het pericapillair oedeem met de Bielschowsky-klenring soms duidelijk een aflichting van de tralievezels van de levercellen te zien krijgen, terwijl deze soms ook onthreekt of minder duidelijk is, hoewel in dit laatste geval de endotheelcellen wel van de levercellen afgelicht zijn. Ook Heine mann heeft dit opgemerkt. Wij zullen er aanstonds nader op ingaan. Met de Van Gieson-kleuring vinden we in het pericapillair oedeem talrijke fijne, roodgekleurde vezeltjes, die de atrophische levercellen als het ware omspinnen; in het bijzonder is dit duidelijk, wanneer er in het met haematoxyline-eosine gekleurde praeparaat vezelvorming gezien wordt. Hier en daar kunnen zij de lumina der capillairen vernauwen, of bijna geheel opvullen. Met de vorming van deze *collagene vezeltjes* gaat veelal een vermeerdering der reticulair vezels gepaard, in dien zin, dat deze laatste dan niet alleen in aantal toegenomen zijn, doch tevens vaak verbreed en niet zelden in fijne draden uiteengevallen („aufgesplittert”). Ook de verschijnselen van pericapillair oedeem, fibrillenvorming in het oedeemvocht en passieve levercel-dissociatie treden, evenals de hindweefselvermeerdering, zeer onregelmatig en haardsgewijze op. Slechts in enkele gevallen zijn zij over de geheele coupe heen te zien.

Behalve een verhoogde doorlaatbaarheid vertoonen de capillairen nog andere afwijkingen in den vorm van eigenaardige *verwijdingen en vernauwingen der lumina*. Bijzonder duidelijk zijn deze wisselingen in de breedte der lumina der capillairen te zien in de lever van geval XVIII. Doch ook in vele andere gevallen is het opvallend, hoe zonder zichtbare oorzaak verwijde capillairen over kunnen gaan in nauwe en omgekeerd. Teekenen van cardiale stuwings-

zooals verwijding van de centrale capillairen en stuwingsstraten, ontbreken vrijwel geheel, en juist in de intermediair of aan de peripherie der leverkwabjes gelegen gebieden worden wijde, nu eens gevulde, dan weer leege capillairen gevonden. Opvallend is verder een algemeene toeneming van het aantal „monocyten” in de vaatlumina.

Als laatste veelvuldig aangetroffen afwijking noemen we onregelmatig gelocaliseerde *celinfiltraten*, die vooral in de subcapsulaire gebieden worden aangetroffen. Deze celinfiltraten zijn uitgebreider en meer gevarieerd dan de door Metzler en Enders bij overigens normale levers beschrevene. Behalve lymphocyten komen er ook cellen met wisselende kernvormen in voor, zooals plasmacellen, leucocyten, cellen van Kupffer en bindweefselachtige cellen. Behalve in de espaces-portes vinden we deze celophoopingën in het nieuwgevormde bindweefsel of in willekeurige gedeelten der leverkwabjes verspreid en dan meestal gegroepeerd om enkele gedissocieerde levercellen of levercelresten. Tenslotte is nog gebleken, dat in meerdere gevallen de driehoekjes van Kiernan zoogenaamde *galgangwoekeringen* toonen.

Bij de bespreking der leverafwijkingen in het vorige hoofdstuk hebben we reeds opgemerkt, dat geen dezer afwijkingen op zich zelf reeds kenschetsend is, doch dat het beeld als geheel zeker het recht geeft om van een „Basedow-lever” te spreken. Wij scharen ons hiermee aan de zijde van Rössle, Habàn, Beaver en De Pemherton, Warthin, Weller, en anderen, die alle een specifieke thyreo-toxische inwerking op de lever aannemen.

Thans rijst de vraag: hoe komen deze afwijkingen tot stand?

De opvatting van Heinemann, als zouden zij louter een gevolg zijn van chronische stuwings, hebben wij reeds weerlegd. Het is echter alleszins verklaarbaar, dat deze onderzoekster de atrophie en de dissociatie der levercellen, het pericapillair oedeem en de vezelvorming in het oedeemvocht niet van chronische stuwingsverschijnselen kan onderscheiden. Ook wij gelooven, met Aschoff, dat cardiale stuwings in de lever aanleiding kan geven tot beelden, die in hun details volkomen overeenstemmen met de afwijkingen bij de ziekte van Basedow, al willen we niet onvermeld laten, dat volgens verschillende schrijvers (Kretz, Gerlach) cardiale stuwings slechts betrekkelijk zelden een

vochtphooping (transsudaat) in de ruimte van Disse te zien geeft. Niettemin geeft het ons ten dienste staande materiaal een geheel ander beeld, dan we gewoonlijk bij cardiale stuwings te zien krijgen, ja, zelfs in die gevallen, waarin, volgens de gegevens uit ziektegeschiedenis en sectieverslag, cardiale stuwings stellig eenigen invloed op de lever moest hebben gehad.

Het is de verdienste van Z i m m e r m a n n geweest, dat zij vanuit de beschouwing der onderdeelen is doorgedrongen tot de beschouwing van het geheel. Zij beschrijft een drietal levers, afkomstig van lijders aan de ziekte van Basedow, die rijk zijn aan bindweefsel, maar noch gelijken op een cirrhose van Laënnec, noch op een cardiale cirrhose. In deze gevallen ontbreekt, evenals in het door ons beschreven materiaal, een duidelijke vermeerdering van vezels in het centrum der kwabjes, welk verschijnsel door H e r x h e i m e r als typisch voor de leverstuwings beschreven is. Slechts in enkele gevallen vonden wij tamelijk duidelijke vezelvermeerdering in den wand van de centrale venen en daaromheen, en dat waren merkwaardigerwijze juist gevallen, waarin elke aanduiding van cardiale stuwings vrijwel ontbrak.

Ook bij de Amerikanen B e a v e r en D e P e m b e r t o n, die een onderzoek over een omvangrijk materiaal hebben gepubliceerd, vinden we steun, wanneer we ons plaatsen tegen de meening, dat de leverafwijkingen bij de ziekte van Basedow gevolgen van cardiale stuwings zonden zijn. Hun beschrijvingen stemmen in vele opzichten overeen met het door ons waargenomene, hoewel zij de speciale verschijnselen der capillairen (verwijdingen, vernauwingen, pericapillair oedeem, vezelvorming in het oedeemvocht) niet vermelden. Ook zij zien als eindstadium een onregelmatige atrophische levercirrhose optreden. Een histogenetische verklaring der afwijkingen geven zij echter niet; zij beperken zich tot een registratie der verschijnselen.

W e l l e r beschouwt de leverafwijkingen bij de ziekte van Basedow als een *interlobulaire hepatitis*. Hij baseert deze meening op de bindweefselvermeerdering in de kapsel van Glisson en het optreden van lymphocytair infiltraten en galgangwoekeringen in het nieuwgevormde bindweefsel. Nu zagen ook wij deze verschijnselen veelvuldig optreden, doch steeds vormden zij slechts een, zij het ook zeer belangrijk, onderdeel in een uitgebreide reeks van veranderingen, die bovendien *intralobulair* niet minder duidelijk waren dan *interlobulair*. Zelfs kan het periportale weefsel soms in het geheel geen, of

slechts zeer geringe veranderingen toonen. Welckr gaat te veel uit van één verschijnsel, en verwaarloost daardoor het geheel. Bovendien vormt de hindweefselwoeking een eindstadium, een reparatie; zij is dus meer een gevolg en niet het wezenlijke der leveraandoening.

Rössle beschouwt de zaak van een geheel anderen gezichtshoek uit. Hij neemt wel een lichte interstitieele hepatitis aan, doch beschouwt deze eerder als de uitdrukking van een status lymphaticus van het weefsel van Glisson, dan als een ontsteking. Het begrip sereuze ontsteking is de grondslag van zijn pathogenetische verklaring. Deze theorie heeft, vergeleken met die van Welckr, het voordeel, dat zij het complex der leverafwijkingen veel breeder beziet en meer verschijnselen van één gezichtspunt uit kan verklaren.

Toch meen ik hiertegen tweeërlei bezwaren naar voren te moeten brengen. Ten eerste is het begrip sereuze ontsteking nog zoo vaag en zijn de afwijkingen hierbij zoo minutieus en wisselend, dat een vaststaand bewijs voor het bestaan van dezen vorm van ontsteking nog niet geleverd is. Ten tweede kan de sereuze ontsteking, indien wij dit begrip al op zichzelf aanvaarden, toch niet het geheele beeld in al zijn variaties verklaren.

Doch laten we allereerst de verschijnselen van deze sereuze ontsteking nader beschouwen. Als eerste stoornis in de circulatie van de lever beschouwt Rössle een eigenaardige, plaatselijke hyperaemie, die vaak in de centra der cilandjes voorkomt en daardoor gemakkelijk met cardiale bloedstuwung verward kan worden; zij is echter meestal anders gelocaliseerd en is doorgaans niet zoo onschuldig als deze. Er zou hier sprake zijn van ernstige, groepsgewijs verspreide verlammingen der capillairen, welke het eerste begin zouden zijn van een aandoening in den wand dezer vaatjes. Ook in de door ons beschreven gevallen zijn eigenaardige verwijdingen en vernauwingen te zien van de capillairen; ook wij vinden andere beelden dan men bij cardiale stuwung zou verwachten. Het is echter moeilijk uit te maken, of deze verwijdingen en vernauwingen nu te beschouwen zijn als uitingen van een zieken wand der capillairen met verlammingen of krampen, dan wel of deze wisselingen van het lumen misschien uit innervatiestoornissen te verklaren zouden zijn. Inderdaad heeft kort geleden Brocard in zijn boek over de physiopathologie van de leverinnervatie eigenaardige verwijdingen der capillairen beschreven, welke door nerveuzen invloed veroorzaakt zouden zijn. Het lijkt ons daarom te voorbarig,

om op grond van wisselingen van het lumen, een capillaritis aan te nemen in den zin van R ö s s l e.

Ook de „capillair-mobilisatie”, in den vorm van loslating der endotheelcellen, lijkt ons geen overtuigend bewijs voor het bestaan van een capillaritis. De gedachte van H e i n e m a n n, dat de loslating van het endotheel zeer goed agonaal of postmortaal kan optreden, lijkt ons zeer aanvaardbaar, evengoed als wij bijvoorbeeld de postmortale loslating kennen van het alveolaire epitheel in de longen. Toch is het niet te ontkennen, dat in vele deelen van de door ons bestudeerde levers capillairen worden aangetroffen met slechts enkele monocytair cellen in het lumen. Het is denkbaar, dat hier de bij den morbus Basedowii vaak optredende lymphocytose of dat een of andere compliceerende infectie op den inhoud der capillairen van invloed is geweest. Een duidelijke loslating der endotheelcellen hebben we in ieder geval slechts zelden gezien. Een necrose der endotheelcellen, zooals R ö s s l e deze beschrijft en die hij voor een ziekte van den capillairwand bewijzend acht, hebben ook wij, zij het zelden, in ons materiaal aangetroffen. De endotheelcellen waren dan wat ronder van vorm, de kernen vielen in stukjes uiteen. Wij gelooven echter niet, dat deze endotheelcellen de voornaamste bron der monocytair cellen vormen; daarvoor is de necrose of de ziekelijke verandering der endotheelcellen te zeldzaam. We hebben veeleer den indruk gekregen, dat de monocyten zich van de celinfiltraten uit door de lever verspreiden.

Ook de andere verschijnselen, die R ö s s l e als zichtbare teekenen van een ziekte der capillairen beschreven heeft, zooals zwelling, knobbeltjes in den wand, moeilijke kleurbaarheid en vorming van openingen, hebben wij wel gezien, doch lang niet in die mate, als R ö s s l e ze heeft waargenomen. Daar we mogen aannemen, dat deze verschijnselen minder vluchtig van aard zijn dan de boven beschrevene, pleit hun weinig voorkomen niet vóór R ö s s l e's theorie, als zou een capillaritis het universeele substraat zijn. Ook de gevolgen van de openingen en scheuren in den wand der capillairen, welke zich volgens R ö s s l e als bloedingen in de pericapillaire ruimten voordoen, hebben wij bijna nergens aangetroffen. Aangezien niet alleen erythrocyten, doch ook leucocyten zeer zelden in de ruimte van Disse optreden, moeten wij een grovere doorlaatbaarheid zeer zeldzaam achten. Wel bewijst het veelvuldig voorkomen van pericapillair oedeem in onze gevallen, dat de permeabiliteit der capillairen voor doortreding van vocht over het

algemeen duidelijk verhoogd is. Maar is deze fijnere doorlaatbaarheid, waardoor pericapillair oedeem ontstaat, wel een bewijs voor het bestaan van een capillaritis? We hebben reeds opgemerkt, dat volgens vele pathologen de opvulling van de ruimte van Disse met eiwit-houdend vocht een gevolg is van een centrale stuwing, terwijl anderen (K r e t z, G e r l a c h) meenen, dat dit zelden of nooit het geval is. Wel zou, volgens G e r l a c h, een ernstige infectieziekte bij gelijk-tijdige cardiale stuwing het ontstaan van een pericapillair oedeem mogelijk kunnen maken.

Zoo zien we, dat ook hier de meeningen verdeeld zijn. R ö s s l e beschouwt het oedeem als een uiting van een capillaritis en ziet het meer als een *exsudaat* dan als een *transudaat* aan, terwijl anderen, waaronder H e i n e m a n n en A s c h o f f, alleen een verhoogde doorlaatbaarheid als gevolg eener centrale stuwing aannemen. Ook wij meenen, doordat exsudaatcellen vrijwel overal ontbreken, van een transsudaat te moeten spreken. Toch gelooven we niet aan een cardiale stuwing. Zoo is bijvoorbeeld in vele onzer gevallen, waarin pericapillair oedeem optreedt, *geen oedeem van het periportale bindweefsel* te zien, zooals H e r x h e i m e r dit bij cardiale stuwing heeft beschreven.

Op een andere moeilijkheid werd nog door H e i n e m a n n gewezen. Volgens deze zou in vele gevallen het pericapillair oedeem slechts schijnbaar zijn en dus geen bewijs voor een capillaritis vormen. In de met haematoxyline-eosine gekleurde praeparaten is dan een duidelijke aflichting der endotheelcellen van de levercellen zichtbaar, zonder dat deze beantwoordt aan een aflichting der tralievezels van de levercellen in de Bielschowsky-paeparaten. Ook wij hebben deze „tegenstrijdigheid” inderdaad opgemerkt (zie afb. 44). De „Kapillarschlauch” zou zich, aldus H e i n e m a n n, postmortaal terugtrekken, terwijl het meer weerstand biedende en stabiel gebouwde geraamte der reticulumvezels intact zou blijven. Volgens ons is en blijft het echter een strijdpunt, dat of de kleuring met haematoxyline-eosine, of de kleuring volgens Bielschowsky het met de werkelijkheid overeenkomende beeld te zien geeft. Als hier inderdaad een agonaal of postmortaal verschijnsel zou opgetreden zijn, hoe kan men dan verklaren, dat in onze gevallen de ruimte van Disse steeds met een vloeibare, eiwitkrumels en soms vezels bevattende massa is gevuld?

H e i n e m a n n heeft voor haar Bielschowsky-paeparaten de vereenvoudigde methode volgens D e O c a gebruikt. Zou het niet alleszins

mogelijk zijn, dat door deze contrastkleuring een fixatie van de tralievezels aan de levercellen plaats vindt of althans kan plaats vinden? Ook wij hebben wel in éénzelfde leverpraeparaat sommige gedeelten gezien, waarin de tralievezels duidelijk afgelicht zijn en andere, waarin dit niet het geval is. Al verklaren we dit onder andere door het haardsgewijze optreden der verschijnselen, toch pleit dit ook voor de grootere juistheid der haematoxyline-eosinekleuring. Deze methode lijkt ons hovendien heter geschikt ter onderlinge vergelijking. Eigenaardig is het, dat in twee levercoupes, dadelijk na elkaar gesneden, het heeld in de met haematoxyline-eosine gekleurde doorsneden gelijk is, terwijl het in de Bielschowsky-praeparaten zeer ongelijk uitvalt. Ook bestrijdt Heinemann de meening van Rössle, dat het pericapillair oedeem voor de „Basedow-lever” specifiek zou zijn. Eerlijkheidshalve merken wij echter op, dat dit nooit door Rössle is beweerd. Ook Keschner en Klempere r vallen Rössle op dit punt aan. Zij zien, evenals Heinemann, hij verschillende infectieziekten pericapillair oedeem optreden, indien tegelijkertijd cardiale stuwang aanwezig is. Wij hebben het zelf eveneens hij andere aandoeningen gezien, zoo bijvoorbeeld heel fraai hij een kind met status thymicolymphaticus, dat in narcose plotseling overleden was. Keschner en Klempere r hebben ongetwijfeld gelijk en geven terecht een waarschuwing om niet te gauw aan een specifieke thyreotoxische beschadiging van den wand der capillairen te denken. Maar niet minder zeker is het, dat Rössle gelijk heeft, als hij er op wijst, dat niet alleen hij allerlei infectieziekten, maar vooral dat in vele „Basedow-levers” pericapillair oedeem optreedt. De opvulling der ruimte van Disse met roze-gekleurden, wolkigen, korreligen inhoud is hiervoor een afdoend bewijs.

Tenslotte zou volgens Rössle, als onderdeel van de „capillaritis”, ook het meer weerstand biedende reticulum beschadigd worden. Wij hebben, evenals hij, een verdikking en een toeneming der tralievezels gezien, maar uitingen van een lijden dezer vezels, zooals Rössle beschreven heeft, in den vorm van knobbelachtige zwellingen, scheuren of dergelijke, zijn niet door ons waargenomen. Wel werd in enkele gevallen een korrelig uiteenvallen gevonden, doch dit kwam naar onze meening door een minder welslagen van de kleuring.

Al vinden we dus weinig of in het geheel geen beschadigingen van het reticulum, wèl is er een duidelijke toeneming van jonge, fijne, met

de Bielschowsky-methode aantoonbare, lichtgekleurde vezels, en bestaat er ook een toeneming van collagene vezels in de ruimte van Disse. We geven hierin R ö s s l e dus volkomen gelijk.

Moeilijker echter wordt het, hem te volgen in zijn opvattingen omtrent het ontstaan dezer vezels. In zijn ontwikkeling van het begrip „sklerose” spreekt hij van *acellulaire genese der vezels*. Dat wil dus zeggen, dat de vezels buiten de aanwezigheid van cellen — fibroblasten of dergelijke — zouden ontstaan. Niet duidelijk is het, of deze ontwikkeling van vezels alleen betrekking heeft op de collagene vezels in de ruimte van Disse, of ook op de tralievezels. Wel zijn we het met hem eens, dat de vermeerdering der tralievezels gedeeltelijk schijn is, doordat na ondergang der parenchymcellen het overige weefsel samenvalt en daardoor reeds aanwezige tralievezels naar elkaar toe gedrongen worden. Ook zullen door veranderde mechanische voorwaarden plaatselijke spanningen ontstaan, die een prikkel tot vezelvermeerdering kunnen geven. Wij hebben echter wel den indruk gekregen, dat de collagene vezels in de pericapillaire ruimte volgens R ö s s l e acellulair zouden ontstaan door een verdichting van het oedcemvocht (plasma) in deze ruimte (R o u l e t).

Aangezien het ver buiten onze competentie ligt, hier nader op in te gaan, moeten wij volstaan met slechts op te merken, dat zoowel endotheelcellen als zwerfcellen of spaarzaam voorkomende bindweefscellen in het interstitium heel goed de oorzaak kunnen zijn van de vorming der collagene vezels (K o n, N a t h a n, en anderen). Herhaaldelijk zien wij, vooral in de tot duidelijk bindweefsel overgegangene oedemateuse gebieden, cellen met spoelvormige kernen, welke waarschijnlijk fibroblasten voorstellen.

Een andere moeilijkheid is nog de vraag, of de vermeerdering der tralievezels en de toeneming der collagene vezels parallel loopt. Met andere woorden: hebben we hier met een onderscheiden, of met éénzelfde proces te doen? Daar we nu deze verschijnselen doorgaans samen aantreffen, rijst de vraag, welk verband tusschen de beide soorten vezels bestaat. Is de vermeerdering der reticulair vezels of die der collagene vezels slechts schijn? Reeds K l i n g e en S c h l o s s n i g hebben er op gewezen, hoe gezwollen collagene vezels de zilverkleuring aannemen. Ik ben niet in staat, dit te bevestigen of te ontkennen. Wel heeft R o u l e t aangetoond, dat de zilverimpregnatie geen stellig onderscheid tusschen beide soorten vezels mogelijk maakt. Een colla-

gene vezelbundel kan zich wel met zilver kleuren, doch is dan meestal bruin en niet zwart. Ongetwijfeld hebben ook wij in onze Bichschowsky-praeparaten, naast duidelijk zwart gekleurde, verschillende bruingekleurde vezeltjes gezien. Doch al zou het reticulum een bijzondere verschijningsvorm van het collageen zijn, wat nog zeer twijfelachtig is, zeker is het, dat volgens de gangbare opvattingen beide soorten vezels zijn vermeerderd.

Doch laten wij terugkeeren tot onze beschouwingen omtrent de opvatting van Rössle over de histogenese. Wij hebben reeds gezien, dat deze veel aantrekkelijks heeft, doch dat het bewijs eener capillaritis nog niet te volle geleverd is. Want, ten eerste kunnen de eigenaardige lumenwisselingen even goed uit een nerveuzen invloed op de levercirculatie verklaard worden, ten tweede is de „capillair-mobilisatie” te subtiel en te twijfelachtig, ten derde ontbreken meestal geëmigreerde bloedcellen in de pericapillaire ruimten, ten vierde zijn grovere beschadigingen van den wand der capillaren zeldzaam en ten vijfde ontbreken de beschadigingen van het reticulum, zooals Rössle die beschreven heeft.

Nog afgezien van de twijfelachtige genese der vezels in de ruimte van Disse, vormt de capillaritis naar onze meening een te wankelen bodem om de constructie der pathogenese van de „Basedow-lever” hierop te doen verrijzen. Want behalve de morphologische bezwaren, die ik hierboven heb uiteengezet, kan deze theorie bovendien geen algemeen verklaring geven, aangezien de leververanderingen veel meer omvatten en zij dus niet alle verschijnselen, die de lever ons bij de ziekte van Basedow te zien geeft, dekt. Immers, terwijl we enerzijds in sommige levers cellen zien, welke sterke parenchymateuze degeneratie toonen en zelfs genecrotiseerd kunnen zijn, vinden we aan den anderen kant andere organen, waarin de levercellen langzaam atrophieeren en tenslotte verdwijnen. Daar de capillaritis uit den aard der zaak een acuut ontstekingsproces is, kan men zich wel voorstellen, hoe door slechte voeding levercellen degenereeren en te gronde gaan, doch kan men niet de langzaam voortschrijdende atrophie verklaren. Of het moest zijn, doordat, zooals Rössle meent, de capillaritis ook een chronisch beloop zou kunnen hebben.

*Eigen opvatting omtrent de wijze van ontstaan van de leverafwijkingen
bij de ziekte van Basedow.*

We hebben dus in de bovenstaande beschouwingen over het ontstaan van de leverafwijkingen bij de ziekte van Basedow wel een groot aantal belangwekkende feiten gevonden, doch geen conceptie over de ontstaanswijze, die ons geheel kan bevredigen. We moeten thans trachten zelf een histogenetische verklaring te geven.

Het lijkt ons wenschelijk om, met R ö s s l e, uit te gaan van de veranderingen der capillairen. Deze immers zijn van alle door ons waargenomen verschijnselen het meest constant, zoodat we gerechtigd zijn ze als de meest essentiële kenmerken op te vatten. Bovendien zien we ze vaak optreden, zonder dat er andere belangrijke afwijkingen in de lever aanwezig zijn, zoodat we reden hebben aan te nemen, dat we hier te doen hebben met de beginstadia.

Van welken aard zijn nu deze veranderingen der capillairen? In onze kritische bespreking van H e i n e m a n n's opvattingen hebben we er reeds op gewezen, dat de détails van de door haar beschreven microscopische veranderingen volkomen overeenstemmen met wat we zelf in ons materiaal hebben gevonden. We hebben zonder twijfel met stuwingsverschijnselen te doen. Deze kunnen echter, gelijk wij in tegenstelling met H e i n e m a n n meenen te hebben aangetoond, niet van cardialen oorsprong zijn: het zijn veeleer uitingen van locale stuwung. Maar waardoor worden deze dan veroorzaakt?

Bij het zoeken naar een oplossing van deze vraag gaan onze gedachten onwillekeurig naar de door R i c k e r beschreven plaatselijke circulatiestoornissen, die hij „peristatische toestanden” heeft genoemd. Volgens R i c k e r vormt het systeem der capillairen het gevoeligste gedeelte in het geheele vaatstelsel. Door prikkeling der dilatatoren van de arteriolen ontstaat er een fluxie en door prikkeling der constrictoren een ischaemie. Worden nu de constrictoren der *arteriolen* zeer sterk geprikkeld, dan reageeren zij zelf nog wel, maar de prikkelbaarheid van de constrictoren der *capillairen* verdwijnt. Op deze wijze ontstaat er een wanverhouding in de wijdde van de lumina der bloedvaten. De capillairen worden zeer wijd, de bloedstroom wordt langzamer. Is de prikkelingstoestand zóó erg, dat de arteriolen vóór de verwijde capillairen geheel of nagenoeg geheel gesloten zijn, dan treedt er een stase op; er ontstaan dan, wat R i c k e r noemt: een *peristati-*

sche toestand. De eerste reactie, die nu volgt, is een uittreden van vocht (liquordiapedese); hij een sterkere mate van stase treden ook leucocyten uit (leucodiapedese), terwijl hij een nog ernstiger graad ook erythrocyten huiten het lumen worden aangetroffen (erythrodiapedese).

Iets dergelijks zien ook wij optreden in de door ons onderzochte levers. Ook wij zien hier liquordiapedese (pericapillair oedeem), al zijn de capillairen niet altijd wijd en ruim. Maar dit is gedeeltelijk te verklaren als gevolg van de opvulling van de ruimte van Disse, terwijl daarnaast een nog reageeren van de constrictoren der capillairen kan worden aangenomen, waardoor spastische toestanden ontstaan, zooals Mich a ë l die heeft beschreven.

Zooals we in het volgende zullen zien, is het nu inderdaad mogelijk, indien we deze „peristatische toestanden” aanvaarden, alle afwijkingen in de lever bij de ziekte van Basedow te verklaren.

In de eerste plaats kan ons de *wisselende localisatie* duidelijk worden. We hebben beschreven hoe de verschijnselen der capillairen aan de peripherie der eilandjes of in het midden voorkomen. Uit den bouw van de lever is af te leiden, dat juist aan de peripherie of in het midden der eilandjes peristatische toestanden kunnen optreden. De levercapillairen worden gevoed van uit de arteriolae en venulae septales, welke een praecapillair karakter bezitten en zeer contractiel zijn; zij verrichten een zelfde functie als elders de arteriolen (P f u h l). Deze praecapillaire vaten zijn gelegen aan den rand der eilandjes en zullen bij prikkeling dus hier en in het midden de stase-achtige toestanden kunnen veroorzaken.

Wanneer we met R i c k e r aannemen, dat we te doen hebben met neurovasculaire verschijnselen, dan wordt ons het onregelmatige haardsgewijze optreden duidelijk. Immers, er is een dynamisch spel van samentrekking en ontspanning der vaten, vol afwisseling. Het een gebied zal gemakkelijker reageeren dan het andere. Op sommige plaatsen zal een heginnde contractietoestand aanwezig zijn, elders zullen de vasoconstrictoren hun krachten ten volle ontplooien, terwijl in nog weer andere gebieden een ontspanning kan zijn ingetreden.

De *wisselingen in de lumina der capillairen* zijn dan op te vatten als fasen in dit dynamische gebeuren. Wanneer de toestand van stase eenigen tijd heeft geduurd, treedt ten gevolge van liquordiapedese het door ons beschreven *pericapillair oedeem* op. Dit pericapillair oedeem

komt ook weer slechts op sommige plaatsen te voorschijn, terwijl het elders òf al weer verdwenen, òf nog niet aanwezig kan zijn.

Wanneer dan tevens de levercellen door het transsudaat uit elkaar gedrongen worden, treedt *leverceldissociatie* op. We zouden hier van een „passieve” dissociatie willen spreken, omdat de cellen door het tusschendringende vocht uit hun verband geraken, in tegenstelling met hetgeen bijvoorbeeld bij de acute gele leveratrophie plaats heeft, waar de cellen door heschadiging van het leverparenchym zelve los komen te liggen. Op een dergelijke „passieve” leverceldissociatie wijzen allerlei langwerpige, schijnbaar ingedeukte celvormen. Secundair, door bemoeilijkte osmose en diffusie, tengevolge van het omhullende oedeemvocht, lijden natuurlijk ook de levercellen schade, zoodat zij degeneratieverschijnselen gaan vertoonen, te meer, daar er bij de ziekte van Basedow toch al een verhoogde gevoeligheid bestaat ten opzichte van zuurstofgebrek, zooals A s h e r, S c h ä l e r, en anderen in het dierexperiment hebben aangetoond bij thyroxinetoediening. We hebben geen onmiddellijke aanknoopingspunten voor de beantwoording van de vraag of er een directe aantasting van de levercellen plaats vindt door „Basedow-gif”. Op grond van het feit, dat wij betrekkelijk weinig necroses van levercellen hebben gezien, maar wel zeer vaak atrophie dezer cellen, lijkt het ons aannemelijk, dat er in ieder geval geen heftige toxische inwerking heeft plaats gehad, doch veeleer een langzaam verlopend proces. Ook het feit, dat we geen geelzucht hebben aangetroffen, wijst in deze richting.

Door het langdurig hestaan in de weefsels van een transsudaat met verhoogde drukverhoudingen wordt verklaard, hoe er in analogie met centrale stuwing — doch dan hier alleen plaatselijk — *vezelvorming* kan optreden. Hierbij laten we dan in het midden of deze vezels van acellulair of van cellulair oorsprong zouden zijn.

We kunnen ons verder voorstellen, hoe deze vezelvorming zich om de levercellen uitbreidt, zoodat er een beeld ontstaat, dat plaatselijk op dat van een *interstitieele hepatitis of van een cirrhose* gelijkt. Door de degeneratieve levercelveranderingen zal een chronische prikkeling ontstaan, waardoor de lymphocytair celinfiltraten, die dikwijls ook enkele plasmacellen bevatten, verklaard kunnen worden.

Wanneer we bedenken, dat de peristatische toestanden voortdurend afwisselen, dan kunnen we begrijpen, hoe in sommige gevallen irreversibele veranderingen — zooals vezelvorming en hindweefselvorming —

aangetroffen worden, terwijl de reversibele veranderingen aan de capillairen geheel ontbreken. Deze laatste kunnen zich immers weer hersteld hebben en slechts de irreversibele veranderingen als résidu hebben achtergelaten.

Of de gebieden van wigvormige levercelnecrose als gevolg eener peristase te beschouwen zijn weten we niet. Het is echter bekend dat zij bij cardiale stuwing niet voorkomen.

Het ligt voor de hand aan te nemen, dat bijkomende ziekten op het ontstaan en het verloop der peristatische toestanden van invloed kunnen zijn. Zoo heeft bijvoorbeeld H a b à n, in het dierexperiment, veel meer afwijkingen der capillairen gezien, wanneer een compliceerende koortsende ziekte als het ware een toxisch surplus vormde. Ook zal de heftigheid en de duur van de ziekte van Basedow van het grootste belang zijn voor den ernst en de gevolgen der peristatische toestanden. Bij een licht verloop dezer ziekte kunnen na langen tijd misschien slechts geringe afwijkingen zijn ontstaan, terwijl een heftige aandoening in korten tijd reeds tot zeer ernstige veranderingen aanleiding kan geven. Hierbij zijn alle mogelijke variaties denkbaar.

We willen echter nogmaals opmerken, dat we de polymorphie der afwijkingen het beste kunnen begrijpen, wanneer we ons voor oogen houden, dat de door R i c k e r beschreven toestanden neurovasculaire stoornissen zijn, die een dynamisch, wisselend karakter bezitten.

Het bestaan van een neurovasculair syndroom bij de ziekte van Basedow is algemeen bekend, ja, zou zelfs volgens sommigen — onder anderen A a l s m e e r — het wezen dezer ziekte uitmaken. K a r p l u s en K r e i d l meenen te hebben aangetoond, dat een in den hypothalamus gelegen sympathicuscentrum bij prikkeling oogverschijnselen geeft, zooals die bij morbus Basedowii voorkomen. Prof. P o l a k D a n i ë l s heeft onlangs, naar aanleiding van eenige waargenomen patiënten, een warm pleidooi geleverd voor de nieuwere opvatting, dat exophthalmus bij lijders aan de ziekte van Basedow een gevolg is van een aandoening in het diëncephalon. Volgens M ü l l e r en G l a s e r wordt van hieruit tevens de vaattonus beïnvloed. S a t t l e r, S c h i t t e n h e l m en E p p i n g e r vermoeden, dat er een nauwe betrekking bestaat tusschen de schildklier eenerzijds en cerebrale vegetatieve centra, autonoom zenuwstelsel en vaatstelsel anderzijds. M a c k e n-

zie veronderstelt, dat de praecapillairen bij den lijder aan de ziekte van Basedow voortdurend te wijd zijn en meent bijvoorbeeld aldus het roode, opgezette gelaat te kunnen verklaren. In tegenstelling hiermee heeft Mich a ë l dikwijls, door spastische toestanden der capillairen vernauwingen zien optreden. Dat er inderdaad een neurovasculair syndroom bij de ziekte van Basedow bestaat, mogen we dus wel aannemen.

Nu is het, na de onderzoeken van Broc a r d, Riegele en P f u h l, wel zeker, dat de leverfunctie in hooge mate door het zenuwstelsel wordt heïnvloed. Broc a r d maakt onderscheid tusschen vasomotore en cellulaire zenuwen, welke laatste in trophische en secretorische worden ingedeeld. Bij inspuiting van de zenuwen aan den hilus van de lever met bacteriegiften of met pharmaceutische middelen (phosphorolie, alcohol, chloroform, lood, histamine) ziet hij reacties der capillairen optreden, in den vorm van circulatiestoornissen, die merkwaardig veel met de door ons beschrevene en dus met peristatische toestanden overeenstemmen. Ook hier vernauwingen en verwijdingen der capillairen, pericapillair oedeem, loslating van endotheelcellen, parenchymateuse degeneraties, woekering van bindweefsel en vermeerdering van lymphocyttaire cellen.

Er is dus alle reden om aan te nemen, dat inderdaad bij de ziekte van Basedow langs neurogenen weg circulatiestoornissen in de lever kunnen ontstaan. Het blijft voorloopig een open vraag of hier sprake is van een plaatselijke zenuwprikkeling — bijvoorbeeld door thyroxine — of dat er een invloed vanuit de vegetatieve centra in de hersenen zou plaats hebben.

Zonder twijfel moeten we toegeven, dat P f u h l gelijk heeft, wanneer hij erop wijst, dat histologische bewerking, ontbloeding, het gebruiken van fixatievloeistoffen en andere factoren op de wijdte der capillairen, zooals we die in de coupes te zien krijgen, van invloed kunnen zijn. Daar wij echter steeds dezelfde methode hebben gevolgd — en wel een algemeen gebruikelijke routinemethode — en steeds hetzelfde karakteristieke beeld hebben gekregen, mogen we veilig aannemen, dat onze resultaten zeker niet het gevolg van een bepaalde door ons toegepaste techniek zijn.

Ten slotte wijzen we erop, dat onze studie een duidelijk verband aan het licht brengt tusschen de ziekte van Basedow en het ontstaan eener levercirrhose. Wij kunnen het dan ook niet eens zijn met H e i n e-

man n, wanneer zij bewcert, dat deze combinatie slechts zeldzaam is en dan hovendien nog toevallig. Integendeel onderschrijven wij zonder voorbehoud de opvatting van Beaver en De Pemberton, Hammc r, Moon en anderen, die meenen, dat de ziekte van Basc-dow hij het tot stand komen eener *levercirrhose* wel degelijk een belangrijke factor kan zijn. Een andere vraag is echter, in hoeverre deze cirrhose met die van Laënnec vergeleken kan worden. Ook hierin gaan we met de meeste andere onderzoekers mee, als we van meening zijn, dat het onregelmatige karakter der afwijkingen, de vrij zeldzame „an-nulaire” bindweefselvermeerdering en de fijnere intra-lobulaire bindweefselwoekring ons beletten, een cirrhose van Laënnec te diagnosti-secen. Zeer zeker hebben we hier met een eigen type te doen. Het voorstel van Hab à n om in die gevallen van een „hepar Bascdowia-num” te spreken, lijkt ons daarom de overweging zeker waard. Wij zouden echter willen voorstellen deze benaming niet nitsluitend te reserveeren voor de cirrhotische leverafwijkingen, doch ze liever wat ruimer te nemen, daar er aan de cirrhose toch vele veranderingen voorafgaan, welke evenzeer voor de lever hij m. Bascdowii karakteris-tiek geacht kunnen worden.

SAMENVATTING.

Naar aanleiding van de door Rössle, Beaver, De Pemberton, e.a. beschreven afwijkingen in de lever bij de ziekte van Basedow en op grond van de ook door klinici, o.a. Meyler, gevonden functiestoornissen van de lever bij patiënten met deze in haar wezen nog steeds duistere ziekte, hebben wij getracht, ons een eigen oordeel hierover te vormen door het bestudeeren van de ziekelijke veranderingen, welke zijn aangetroffen in de lever bij 23 patiënten, die aan morbus Basedowii zijn gestorven en die gedurende het laatste decennium in het pathologisch-anatomisch laboratorium te Groningen ter obductie zijn gekomen.

Allereerst hebben wij nagegaan wat er in de litteratuur over leverafwijkingen bij thyreotoxice bekend is. Alle onderzoekers stemmen hierin overeen, dat er bij lijders aan de ziekte van Basedow inderdaad ziekelijke veranderingen aan de lever worden aangetroffen. Zij trachten deze echter op verschillende wijze te verklaren. Sommigen nemen de inwerking van een specifiek gif als oorzaak aan (Rössle), anderen denken aan cardiale stuwings (Aschoff), terwijl een derde groep van onderzoekers de verklaring zoekt in een combinatie van deze beide factoren (Wegelin).

Voor het onderzoek van ons eigen materiaal werden coupes gemaakt met verschillende kleuringen (haematoxyline-eosine, Van Gieson, tralievezelkleuring volgens Bielschowsky, in sommige gevallen ook kleuring op plasmacellen volgens Unna-Pappenheim en op elastine volgens Weigert). Bij histologisch onderzoek vonden wij steeds een atrophie van het leverparenchym, verder een wisselende vermeerdering van bindweefsel, eigenaardige circulatiestoornissen, pericapillair oedeem, vorming van fibrillen in het oedeemvocht, dissociatie en degeneratie der levercellen, en ten slotte troffen wij vrij regelmatig min of meer uitgebreide celinfiltraten aan. In deze infiltraten konden we met de kleuring volgens Unna-Pappenheim nu en dan plasmacellen aantoonen. In enkele speciaal daarop onderzochte gevallen vonden we met de kleuring volgens Weigert een uitgebreide, voornamelijk subcapsulair gezetelde elastose.

Wij meenen te mogen aannemen, dat deze pathologische veranderingen specifiek zijn voor den morbus Basedowii, in de eerste plaats, omdat ze hij deze ziekte tamelijk regelmatig voorkomen, en verder omdat ze een zeer groote overeenkomst vertoonen met de leverafwijkingen, gevonden hij proefdieren met experimenteel opgewekte ziekte van Basedow, en in de derde plaats, omdat we in de door ons onderzochte gevallen andere oorzaken, zooals cardiale stuwing, sepsis en dergelijke konden uitsluiten. We meenen dus met Rössle, Hahàn, Manzini, e.a. te mogen spreken van een „Basedow-lever”, al hlijven we ons bewust dat we onder dezen naam een honte veelheid van verschijnselen samenvatten.

Bij het zoeken naar een verklaring der gevonden afwijkingen hebben we bijzondere aandacht aan de opvatting van Rössle en Heinemann (leerlinge van Aschoff) besteed.

Rössle beschouwt de „Basedow-lever” als gevolg van capillaritis, sereuse hepatitis en toeneming van hindweefsel, veroorzaakt door het „Basedow-gif”. Overigens acht hij de sereuse hepatitis niet specifiek voor de Basedow'sche ziekte, daar hij ze ook bij andere ziekten waarnam. Wij kunnen Rössle's theorie moeilijk als geheel aanvaarden. Verschijnselen als loslating en wisselingen van het lumen der capillairen mogen constant in de „Basedow-lever” worden aangetroffen, zij zijn te suhtiel om het hestaan van een capillaritis te bewijzen, vooral daar andere verschijnselen van een ontsteking ontbreken. Valt echter de zekerheid van het hestaan van een capillaritis weg, dan wordt ook de sereuse hepatitis, die er een gevolg van zou zijn, twijfelachtig. Bovendien is deze zoogenaamde serense ontsteking niet het karakteristieke in het zeer wisselende beeld der „Basedow-lever”; zij kan geen samenvattende verklaring geven van de verschillende afwijkingen. Evenmin kunnen wij ons vereenigen met Rössle's opvatting, dat er een acellulaire vezelvorming in het oedeemvocht zou plaats hebben, die tot sklerose leidt. Wel namen wij herhaaldelijk vezelvorming waar, doch naar onze meening pleit er meer voor een cellulairen oorsprong uit endotheelcellen of fihrohlasten (Pleñk e, Pfñhl), dan voor een acellulaire ontstaanswijze. Bovengenoemde opmerkingen gelden ook voor het werk van Eppinger en zijn medewerkers, die Rössle's opvatting omtrent een sereuse hepatitis zonder voorbehoud hebben overgenomen.

Heinemann verklaart de in de lever gevonden afwijkingen bij

lijders aan morbus Basedowii uit een cardiale stuwing. Wij hebben echter uit de klinische ziektegeschiedenissen en uit het totaalbeeld der bij de sectie gevonden afwijkingen kunnen aantonen, dat deze opvatting onjuist is. Overigens is het opvallend, dat de door H e i n e m a n n beschreven beelden in détails volkomen overeenkwamen met de onze. Wij kunnen ons ook niet vereenigen met H e i n e m a n n's opvattingen omtrent „werkelijk” en „schijnbaar” pericapillair oedeem. Ook wij hebben met verschillende kleuringen tegenstrijdige beelden gezien: in de haematoxyline-eosine-coupes vaak een loslating van den capillairwand van de levercellen, terwijl deze dan in de Bielschowsky-praeparaten niet aanwezig was. In tegenstelling met H e i n e m a n n echter trachten wij aan te toonen, dat zeer goed mogelijk is, dat het beeld van de haematoxyline-eosine-kleuring het meest met de werkelijkheid overeenstemt.

Wanneer we tot een verklaring van het beeld van de „Basedow-lever” willen komen, mogen we niet uitgaan van eindstadia, zooals b.v. W e l l e r heeft gedaan. Deze onderzoeker nam op grond van de waargenomen bindweefselvermeerdering het bestaan van een interstitieele hepatitis aan. Inderdaad vertoonende beelden hiermee soms een treffende overeenkomst. Daar de bindweefselvermeerdering echter niet het eenige kenmerk is van de „Basedow-lever”, kan hierin dus niet het uitgangspunt voor een morphogenetische verklaring gevonden worden.

Wij zijn daarom bij onze verklaring uitgegaan van veranderingen aan de capillairen, die we meenen te mogen opvatten als beginnende veranderingen. Deze veranderingen waren lokaal van aard en wisselend van intensiteit; wij hebben aangetoond, dat er reden is om aan te nemen, dat zij reversibel zijn. Daar er nu een zekere overeenkomst bestaat met stuwingsverschijnselen werden onze gedachten gebracht op de zoogenaamde peristatische toestanden van R i c k e r. Immers, dit zijn op stuwing gelijkende toestanden van plaatselijken aard, die beelden te zien geven van wisselende wijden der capillairen, uittreding van vocht (pericapillair oedeem), en dergelijke en die, in tegenstelling met ontstekingstoestanden (capillaritis) kunnen verdwijnen zonder afwijkingen aan de capillairen achter te laten. Met behulp van deze peristatische toestanden van R i c k e r zouden we het bonte histologische beeld van de „Basedow-lever” onder een eenheid kunnen brengen. We zouden een verklaring hebben voor de plaatselijke verwijdingen en vernauwingen van capillairen, voor het optreden van pericapillair

oedeem in een bepaald gebied, terwijl dit verschijnsel elders al weer verdwenen of nog niet aanwezig is. We zouden ons kunnen voorstellen hoe bij langeren duur van deze toestanden vezelvorming in het oedeemvocht zou kunnen optreden, hoe de levercellen door het vocht als het ware uit elkaar gedrongen worden (passieve leverceldissociatie), hoe deze cellen alleen reeds door slechte voedingsomstandigheden ernstige schade zouden kunnen lijden (afgezien van een gifwerking!), hoe uiteindelijk het vezelige oedemateuse weefsel in bindweefsel kan overgaan onder het optreden van ontstekingsachtige celfiltraten. Het zou duidelijk worden waarom we in de „Basedow-levers” in sommige gevallen alleen beginnende circulatiestoornissen te zien krijgen, in andere gevallen naast vrijwel normale gebieden met bindweefsel doorwoekerde partijen, die aan een cirrhose doen denken, terwijl weer andere gevallen een beeld geven te zien, dat sprekend kan lijken op een interstitiele hepatitis. Ook kunnen deze peristatische toestanden van R i c k e r aansprakelijk gesteld worden voor necrose, zooals afgebeeld in fig. 4.

De mogelijkheid der peristatische toestanden in de lever wordt aannemelijk gemaakt door de onderzoekingen van Brocard en Riegelé. Deze onderzoekers toonden aan, dat er een nerveuse inwerking op de levercapillairen moet worden aangenomen; Brocard schreef meerdere circulatieveranderingen en ontstekingen aan neurogene oorzaak toe. Het lijkt ons zeer waarschijnlijk, dat peristatische toestanden in de „Basedow-lever” door, of althans mede door neurogene invloeden kunnen worden veroorzaakt. Wij zijn geneigd aan te nemen, dat het „Basedow-gif” hierbij een rol speelt.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die von R ö s s l e, B e a v e r, D e P e m b e r t o n n. a. beschriebenen Veränderungen in der Leber beim m. Basedowii, sowie die von klinischen Untersuchern, n. a. M e y l e r, gefundenen Funktionsstörungen der Leber bei dieser Krankheit, veranlassten uns zu dem Versuch uns selbst ein Urteil hierüber zu bilden. Wir studierten dazu die krankhaften Veränderungen in der Leber bei 23 Patienten, die im letzten Jahrzehnt an m. Basedowii gestorben sind und im pathologisch-anatomischen Laboratorium in Groningen obduziert wurden.

Zuerst untersuchten wir, was in der Weltliteratur über die Leberveränderungen bei Thyreotoxikose bekannt ist. Alle Untersucher sind sich darüber einig, dass in der Leber bei Basedow-Kranken in der Tat krankhafte Veränderungen vorkommen. In der Erklärung dieser Veränderungen herrscht jedoch keine Übereinstimmung. Einige, (n.a. Rössle) nehmen die Wirkung eines spezifischen Giftes an, andere (Aschoff) erklären sich für die Annahme einer kardialen Stauung, während eine dritte Gruppe eine Kombination dieser beiden Ursachen bevorzugt (Wegelin).

Bei der Herstellung der mikroskopischen Schnitte aus eigenem Material wurden verschiedene Färbungsmethoden benutzt, z. B. die Hämatoxylin-Eosin Färbung, Färbung nach Van Gieson, Gitterfasernfärbung nach Bielschowsky und in einigen Fällen auch die Plasmazellenfärbung nach Unna-Pappenheim und Elastin-Färbung nach Weigert. Bei der histologischen Untersuchung fanden wir immer eine Atrophie des Lebergewebes, ferner eine in Intensität wechselnde Vermehrung des Bindegewebes, seltsame Zirkulationsstörungen, perikapillares Oedem, die Bildung von Fibrillen in der Oedemflüssigkeit Dissoziation und Entartung der Leberzellen und schließlich fanden wir ziemlich regelmässig mehr oder weniger ausgesprochene Zellinfiltrationen. Mittels der Färbung nach Unna-Pappenheim gelang es uns, mehrmals Plasmazellen anzuzeigen. In einigen speziell dazu angeordneten Versuchen fanden wir mit der Färbung nach Weigert eine ausgebreitete Elastose, welche sich vorzugsweise unter der Kapsel befand.

Wir glauben annehmen zu dürfen, dass diese Veränderungen charakteristisch sind für den m. Basedowii, erstens weil sie bei dieser Krankheit ziemlich regelmässig angetroffen werden, zweitens weil sie grosse Ähnlichkeit haben mit den Veränderungen in der Leber von Versuchstieren, bei denen man experimentell m. Basedowii erzeugt hat, und drittens, weil wir in den von uns untersuchten Fällen andere mögliche Ursachen, wie kardiale Stauung, Sepsis u. dergl. ausschliessen konnten. Wir sind also mit Rössle, Hahn, Manzini n.a. der Meinung, dass wir gerechtfertigt sind, von einer Basedow-Leber zu reden, obwohl wir uns dabei bewusst sind, in diesem Namen eine hundertfache Vielheit von Erscheinungen zusammenzufassen.

Indem wir versuchten die gefundenen Veränderungen zu erklären, haben wir unsere besondere Aufmerksamkeit auf die Auffassung Rössle's und Heinemann's gerichtet.

R ö s s l e nimmt als Ursache der Basedow-Leber eine Kapillaritis, seröse Entzündung und Bindegewebsvermehrung an, welche durch das „Basedowgift“ verursacht sind. Im übrigen hält er die seröse Hepatitis nicht spezifisch für den m. Basedowii, da er sie manchmal bei anderen Krankheiten feststellte. R ö s s l e's Theorie können wir als Ganzes kaum annehmen. Trifft man Veränderungen, wie Abhebung der Endothelzellen von den Leberzellen und Schwankungen in den Kapillarlumina auch ausnahmslos in den Basedow-Lebern an, sind diese Symptome jedoch zu geringfügig, um damit das Dasein einer Kapillaritis zu beweisen, zumal da andere Anzeichen einer Entzündung fehlen. Mit dem zweifelhaften Dasein der Kapillaritis wird auch die Annahme der serösen Hepatitis, die von ersterer abhängig sein sollte, fraglich. Ausserdem ist diese sogenannte seröse Hepatitis nicht das Charakteristische im sehr wechselnden Bilde der „Basedow-Leber“, denn sie kann nicht eine alle Symptome umschliessende Erklärung geben.

Auch R ö s s l e's Auffassung einer, in der Oedemflüssigkeit auftretenden azellulären Faserbildung, welche zu Sklerose führt, können wir nicht zu der unsrigen machen. Obwohl wir öfters Faserbildung wahrnahmen, sind wir mit P l e n k e und P f u h l mehr geneigt, eine zelluläre Entstehung aus Endothelzellen oder aus Fibroblasten anzunehmen. Die obengenannten Aufmerkungen gelten auch für die Arbeit von E p p i n g e r c.s., die R ö s s l e's Auffassung einer serösen Hepatitis ohne irgend welchen Vorbehalt annehmen.

H e i n e m a n n will die in der Leber gefundenen Veränderungen bei Basedow-Patienten aus einer kardialen Stauung erklären. Wir konnten jedoch aus klinischen Krankenprotokollen und aus dem Gesamtbild der bei den Obduktionen vorgefundenen Veränderungen anzeigen, dass diese Auffassung falsch ist. Im übrigen ist es auffallend, dass die von H e i n e m a n n beschriebenen Bilder bis Einzelheiten mit den unsrigen übereinstimmen. Der Auffassung H e i n e m a n n's über „wirkliches“ und „scheinbares“ Kapillarödem können wir auch nicht beipflichten. Auch wir fanden in den mit verschiedenen Färbungsmethoden dargestellten mikroskopischen Präparaten sich widersprechende Bilder. In den Hämatoxylin-Eosin Schnitten sahen wir oft, wie die Kapillarwand von den Leberzellen abgehoben war, während dieses Bild in den Bielschowsky-Präparaten vollkommen fehlte. Im Gegensatz zu H e i n e m a n n versuchten wir aber anzuzeigen, dass es sehr

gut möglich ist, dass das Bild in der Hämatoxylin-Eosin Färbung am meisten mit der Wirklichkeit übereinkommt.

Wenn man zu einer Erklärung des Bildes in der Basedow-Leber geraten will, darf man nicht, wie z. B. W e l l e r es tat, von einem Endstadium ausgehen. Dieser Untersucher nahm, auf Grund der wahrgenommenen Bindegewebsvermehrung das Dasein einer interstitiellen Hepatitis an. Tatsächlich zeigten die Bilder bisweilen eine auffallende Ähnlichkeit damit. Wie nun aber die Bindegewebsvermehrung nicht das einzige Merkmal der Basedow-Leber ist, kann man also hierin nicht den Ausgang einer morphogenetischen Erklärung finden.

Wir sind deshalb bei unsrer Erklärung von den Veränderungen an den Kapillaren ausgegangen, die wir als erste Symptome auffassen zu dürfen glaubten.

Diese Veränderungen waren örtlich und von wechselnder Intensität. Wir konnten klarstellen, dass diese Veränderungen umkehrbar sind. Da es nun eine gewisse Übereinstimmung mit den Stauungserscheinungen gibt, wurden unsere Gedanken in die Richtung der sogenannten peristatischen Zustände von R i c k e r gelenkt, bekanntlich stauungsähnliche Erscheinungen von örtlichem Charakter, in denen man regelmäßig Kapillaren mit abwechselnd engen und weiten Lumina, perikapilläres Oedem, u. d. antrifft und die, im Gegensatz zu den Entzündungszuständen (Kapillaritis) verschwinden können, ohne die geringste Spur zu hinterlassen. Mit Hilfe dieser peristatischen Zustände von R i c k e r wäre es uns möglich, das ganze Bild der Basedow-Leber zu deuten. Wir würden eine Erklärung für die örtlichen Verengerungen und Erweiterungen der Kapillarlumina gefunden haben, für das Auftreten des perikapillären Oedems in einem bestimmten Gebiete, während dieses Symptom an anderer Stelle schon wieder verschwunden oder noch nicht aufgetreten ist. Wir könnten uns vorstellen, wie in diesem Oedem bei längerer Dauer dieser Zustände Fasernbildung auftritt, wie die Flüssigkeit die Leberzellen aus einander drängt (passive Leberzelldissoziation), wie diese Zellen schon durch die schlechten Ernährungsverhältnisse ernstlich beschädigt werden könnten (noch abgesehen von der Giftwirkung!) und wie schließlich das faserige, ödematöse Gewebe sich in Bindegewebe umwandeln kann, bei welchem Vorgang entzündungsähnliche Zellinfiltrationen auftreten können. Es wäre nun auch deutlich, weshalb in vereinzelt Fällen die Basedow-Leber nur ganz unbedeutende Zirkulationsstörungen zeigt, warum in

anderen Fällen normale Gebiete abwechseln mit solchen, worin Bindegewebe gewuchert ist, sodass eine Ähnlichkeit mit Cirrhose vorge-
täuscht wird; indem man in wieder andren Fällen ein Bild zu sehen
bekommt, das einer interstitiellen Hepatitis ganz und gar gleicht. Diese
peristatischen Zustände von R i c k e r kann man auch für die Nekrose
(wie Abb. 4 es zeigt) verantwortlich machen.

B r o c a r d und R i e d e l e haben mit ihren Versuchen die Mög-
lichkeit, dass die peristatischen Zustände existieren, annehmlich ge-
macht. Diese Forscher verschafften uns Klarheit darüber, dass man
eine nervöse Einwirkung auf die Leherkapillaren annehmen musz;
mehrere Zirkulationsprozesse und Entzündungen wurden von B r o -
c a r d einer neurogenen Störung zugeschrieben. Es scheint uns sehr
annehmlich, dass die peristatischen Zustände, jedenfalls teilweise,
durch neurogene Einflüsse verursacht werden können. Wir neigen zu
der Annahme, dass das „Basedowgift“ bei diesem Vorgang eine Rolle
spielt.

RÉSUMÉ.

En relation avec les observations de R ö s s l e, de B e a v e r et D e
P e m b e r t o n et d'autres auteurs, qui ont décrit des lésions du
parenchyme hépatique dans la maladie de Basedow et parallèlement
aux recherches de M e y l e r et d'autres cliniciens, qui ont initié les
troubles de la fonction du foie parmi les malades, souffrants de goître
exophthalmique, nous nous sommes efforcés de juger de ces altérations
de notre propre expérience en étudiant le foie et les autres organes
dans 23 cas mortels de cette maladie, autopsiés pendant la dernière
dizaine d'années au laboratoire d'anatomie pathologique de l'université
de Groningue.

En premier lieu nous avons recueilli toute la bibliographie qui s'oc-
cupe de l'état pathologique du foie au cours de l'hyperthyroïdie. Tous
les auteurs sont d'accord pour admettre, que ces lésions se rencontrent
en effet bien souvent, mais les divergences d'opinion, concernant la
pathogénie, sont encore très grands. Pour certains, avec R ö s s l e, la
cause en serait une intoxication spécifique, tandis que d'autres, avec
A s c h o f f, pensent à une insuffisance cardiaque. Enfin divers auteurs,

avec Wegelin, accordent à une combinaison de ces deux facteurs l'interprétation pathogénique.

Pour étudier dans nos cas les lésions hépatiques nous avons employé des coupes, colorées soit à l'hématoxyline-éosine, soit à la méthode de Van Gieson ou d'après Bielschowsky. De temps à temps nous nous sommes aussi servi de panchrome de Unna-Pappenheim et de fuchséline de Weigert. A l'examen histologique nous avons trouvé chaque fois: atrophie du parenchyme, prolifération plus ou moins considérable du tissu conjonctif, troubles spéciaux de la circulation sanguine, oedème péricapillaire, production de fibres collagènes ou grillagées dans le liquide de l'oedème, dégénération et dissociation segmentaire des cellules hépatiques et enfin, assez régulièrement, infiltration cellulaire plus ou moins prononcée. De temps à temps à l'aide de la coloration de Unna-Pappenheim, nous avons pu démontrer dans cette dernière réaction la présence de plasmocytes. Quelquefois nous avons constaté dans les coupes, colorées par la fuchséline de Weigert, une augmentation très forte de substance élastique, localisée surtout près de la surface de l'organe.

Nous sommes d'avis, que ces symptômes morbides sont pathognomoniques pour la maladie de Basedow, d'abord parce qu'ils s'y rencontrent très souvent et ensuite, à cause qu'ils ressemblent à peu près aux altérations dans le foie des animaux de laboratoire, atteints de la maladie de Basedow expérimentale et puis, parce que dans nos cas nous avons pu réfuter toutes les autres présomptions telles que la congestion cardiaque, la septicémie etc. Ainsi nous admettons, avec Rössle, Habà, Manzini, et autres, l'existence d'une „hépatite basélowienne”, tout en gardant pleine conscience, que nous rassemblons sous ce nom une foule de caractères dissemblables.

En tâchant de comprendre la genèse de ces lésions hépatiques nous nous sommes surtout occupés des considérations de Rössle et de Heinemann (élève d'Aschoff). Rössle émet l'hypothèse que le „foie basélowien” serait l'effet d'une capillarite, d'une hépatite séreuse et d'une prolifération du tissu conjonctif, causées par le „poison basélowien”. Du reste cette hépatite séreuse ne serait pas spécifique pour le goître exophtalmique, parce que Rössle l'a observée aussi bien dans plusieurs autres maladies.

Il nous est impossible d'admettre la théorie de Rössle complètement. Encore que les signes tels que le détachement du paroi des

capillaires et la distension irrégulière de leur lumière soient constants, pourtant ils sont trop subtils pour prouver l'existence d'une capillarite, surtout parce que les autres marques d'une inflammation font défaut. Or, lorsqu'on ne peut pas reconnaître comme vraie la capillarite, alors on doit se douter également de l'hépatite séreuse, qui s'y conforme. D'autant plus parce que cette soi-disante hépatite séreuse, qui n'est point le symptôme principal de l'ensemble qui caractérise l'hépatite basedowienne; elle ne peut nullement faire comprendre la diversité des lésions d'une manière implicite. De même nous ne pouvons pas approuver l'opinion de Rössle, que les fibres dans le liquide oedémateux se propageraient d'une manière acellulaire, amenant la sclérose. Bien que nous ayons observé souvent une prolifération de fibres, nous admettons plutôt, avec Plenk et Pfuhl, qu'ils prennent naissance aux endothéliums ou aux fibroblastes préexistants. Toutes nos objections se rapportent aussi bien aux travaux d'Eppinger et de ses collaborateurs, qui ont approuvé la théorie de Rössle sans réserve.

Selon l'opinion de Heinemann les lésions hépatiques dans la maladie de Basedow seraient dues à une insuffisance cardiaque. Par contre les observations cliniques concernant nos cas et l'ensemble des particularités présentées par les autopsies nous ont avisé que cette présomption est certes contraire à la vérité. Toutefois, il est nécessaire de noter, que les détails des pièces anatomiques, étudiées par Heinemann et par nous-même ne diffèrent nullement. D'ailleurs, nous ne pouvons non plus accepter la conclusion de Heinemann qui, quant à l'oedème péricapillaire, en discerne du réel et du faux. Nous aussi, nous avons observé dans nos coupes des aspects incompatibles en employant des colorants divers: à l'hématoxyline-éosine le paroi des capillaires se détache des trabécules, tandis qu'on n'en voit guère, traitant ces mêmes coupes à la méthode de Bielschowsky. En contradiction avec Heinemann nous nous efforçons d'énumérer les arguments plaçant en faveur de notre opinion que la coloration à l'hématoxyline-éosine se rapproche le mieux de la réalité.

Lorsqu'on se propose d'élucider l'histogénèse de l'hépatite dans la maladie de Basedow il faut bien se garder de commencer ses études, comme Weller l'a fait, avec les derniers stades de l'affection. Cet auteur, envisageant surtout la prolifération du tissu fibreux, a insisté de l'appeler: hépatite interstitielle. En effet, de temps à temps l'aspect en est d'une ressemblance frappante. Cependant, l'extension des pla-

cards fibreux n'est point l'essentiel de l'ensemble des lésions et ne peut donc être le point de départ de la morphogénie.

Ainsi, pour prendre parti, nos recherches ont débuté par l'étude des altérations du paroi des capillaires. Ces altérations sont locales et différentes d'intensité et nous incitent à croire qu'elles sont réversibles. Or, en considérant leur ressemblance évidente aux troubles de la circulation sanguine, nous sommes portés à penser aux soi-disants „états péristatiques” de R i c k e r. Ceux-ci sont des congestions locales, qui se manifestent entre autres par la distension variée des capillaires et par l'œdème péricapillaire et qui, contrairement aux effets causées par une inflammation, peuvent disparaître sans laisser de traces. C'est en faisant la supposition de l'existence de ces états péristatiques de R i c k e r que nous avons abordé l'étude approfondi de notre matériel. Acceptées ces phases initiales, nous pourrions nous représenter la localisation des distensions et resserrements des capillaires et de l'œdème péricapillaire. De même nous pourrions nous figurer, comment, après une durée prolongée de l'œdème, les fibres prendraient naissance dans ce liquide, comment par conséquent les cellules hépatiques subiraient une dissociation passive, comment ces cellules — soit par la nutrition réduite, soit par le poison basédownien — tomberaient en proie à la dégénération ou à la nécrose et, enfin, comment graduellement le liquide oedémateux et réticulé se changerait en tissu conjonctif, infiltré plus ou moins d'éléments cellulaires. Alors il deviendrait évident pourquoi le foie dans la maladie de Basedow ne montre quelquefois que des congestions initiales, de fois à autre, à côté de parties presque normales, un processus sclérosant évoluant vers la cirrhose, tandis que de temps à temps l'organe manifeste une ressemblance frappante avec l'hépatite interstitielle.

La possibilité de l'existence dans le foie des états péristatiques de R i c k e r nous semble être confirmée par les données expérimentales de B r o c a r d et R i e d e l e. Ces auteurs ont prouvé d'une manière évidente que les capillaires hépatiques peuvent être influencés par voie nerveuse. D'après B r o c a r d plusieurs congestions et inflammations du foie seraient d'origine nerveuse. Nous sommes enclins à admettre que l'apparence des états péristatiques de R i c k e r se manifeste dans le foie des basédowniens sous une influence directe ou indirecte du système nerveux. Selon toute vraisemblance le poison basédownien joue un certain rôle dans ce processus.

SUMMARY.

Relative to the cases of diseases of the liver accompanying Basedow's disease, recorded by Rössle, Beaver, De Pemherton and others, and also on account of functional disorders of the liver (described by clinicians, such as Myley) of patients suffering from this disease, so perplexing in its nature, we have endeavoured to form our own judgment by studying the morbid deterioration, which was observed in the course of the last 10 years in the livers of 23 patients, who had died of morbus Basedowii, and been sent to the Laboratory for Morbid Anatomy at Groningen for anatomical investigation.

First of all we instituted an exhaustive inquiry as to what has been published up till now in Medical Papers about diseases of the liver of patients suffering from thyreotoxicose. All investigators agree that with sufferers from Basedow's disease, morbid deterioration of the liver is, indeed, found. They try to account for it in various ways. Some of them ascribe it to a specific toxine (Rössle), others to cardiac failure (Aschoff), whereas a third group of investigators attribute it to a combination of these two factors (Wegelin).

For the investigation of our own material, sections were made with different stains: Haematoxyline-eosine, Van Gieson's staining, Bielschowsky's stained fibril grating, in some cases also Unna-Pappenheim's staining on plasma cells and Weigert's staining on elastine. On histological investigation we regularly found atrophy of the liver parenchyma, moreover varying increase of connective tissue, characteristic interruptions of the circulation, pericapillary oedema, formation of fibrils in the oedemic humour, disintegration and degeneration of the liver-cells, and in the end we regularly observed more or less widespread cell-infiltration. Staining these infiltrations after Unna-Pappenheim's method, we could occasionally observe plasm-cells. Using Weigert's method of staining in some cases, specially investigated for the purpose, we found a wide-spread elastose, mainly subcapsular.

We think we are justified in assuming that these pathological changes are characteristic of morbus Basedowii, in the first place because they occur rather regularly with this disease, and secondly because they show a great resemblance to the diseased livers of laboratory animals experimentally inoculated with Basedow's disease; and thirdly because in the cases investigated by us, other causes, such as cardiac failure,

sepsis and similar causes could positively be excluded. Therefore we think we may use the term "Basedow-liver", as Rössle, Habà n. Manzini and others do, although we are aware that this term comprises multifarious symptoms.

Trying to account for these symptoms found, we have taken particular note of the views of Rössle and Heinemann (pupil of Aschoff's).

Rössle takes "Basedow-liver" to be the result of capillaritis, serous hepatitis and increase of connective tissue, caused by Basedow poison. For the rest he deems serous hepatitis not characteristic of Basedow's disease, as he also observed it in other diseases. We can hardly endorse Rössle's views in this. Symptoms like dissociation and alterations in the lumen of capillaries may be regularly found in the "Basedow-liver", they are too slight, however, to deduce from them the fact that capillaritis is the cause, especially as other symptoms of inflammation are absent. If however we are not quite sure that capillaritis is the cause, serous hepatitis, one of its suppositive results, also becomes doubtful. Besides, this so-called serous inflammation is not characteristic of the highly varying clinical picture of "Basedow-liver": it cannot satisfactorily account for the different symptoms. Neither can we agree with Rössle's view, who argues on the assumption of acellular fibre-formation in the oedemic fluid, which leads to sclerosis. It is true we repeatedly observed fibre-formation, but in our opinion this points rather to cellular origin from endothelial or fibroblast cells (Plenk and Pfuhl), than to an acellular origin. The above-mentioned objections also apply to Eppinger's work and that of his collaborators, who have adopted Rössle's views as to serous hepatitis, without any reservation.

Heinemann accounts for symptoms found in the livers of sufferers from morbus Basedowii as caused by cardiac failure. We, however, have been able to show from a long series of clinical investigations and from the general picture of the symptoms observed in the sections, that this assumption is erroneous. We cannot but admit that it has struck us that the pictures described by Heinemann perfectly resemble ours in detail. We cannot agree with Heinemann's views about "genuine" and "seeming" capillary oedema. We, too, have observed contradictory pictures in the haematoxyline-eosine sections, we often noticed ejection of the capillary wall from the liver cells.

whereas such ejection had not occurred in the Bielschowsky-preparations. Contrary to Heinemann, however, we tried to prove it is quite possible that the picture of the haematoxyline-cosine-staining gives the best semblance of the reality.

If we want to account for the picture of "Basedow-liver" we should not start from the final stage as Weller did. The latter investigator assumed the presence of interstitial hepatitis on the ground of observed growth of connective tissue. As a matter of fact the pictures are sometimes strikingly like interstitial hepatitis. As increase of the connective tissue, however, is not the only characteristic of "Basedow-liver", it cannot be used as a starting point for a morphogenetic explanation.

Therefore we used as a starting-point for our explanation the alterations observed in the capillaries which we think we may look upon as initial changes. These alterations were of a local nature and of alternating intensity; we have proved that there is reason to assume that they are reversible. As there is a certain resemblance to peristatic phenomena, we were reminded of the so-called "peristatic conditions" of Ricker, for these conditions resembling disturbances of circulation of a local nature, which show pictures of varying widths of the capillaries, effusion of fluid (pericapillary oedema) and which, in contrast with inflammation (capillarities), may disappear without leaving structural alterations in the capillaries. Ricker's peristatic conditions might serve our purpose to bring unity in the multifarious histological picture of the "Basedow-liver". We should then have an explanation for the local expansions and contractions of the capillaries, for the presence of local pericapillary oedema, while this phenomenon has disappeared in other places or has not yet shown itself. We could imagine, how fibre-formation might show itself in the oedema-fluid after a longer duration of these conditions, how, through the fluid the liver-cells are, as it were pressed apart (passive liver-cell dissociation), how these cells, merely through unfavourable nourishment-conditions might be seriously harmed (not to mention the effect of the poison!), how in the end the fibrous oedematous tissue may change into connective tissue, accompanied by inflammatory cell-infiltration. It would be evident why we notice, in some cases of "Basedow-liver", only the early stages of disorder in the circulation, in other cases, parts interspersed with connective tissue by the side of other parts, all but normal, have a close resemblance to cirrhosis, while other cases again,

present a picture which closely resembles interstitial hepatitis. To these peristatic conditions of Ricker's may also be attributed necrosis, as shown in fig. 4.

That peristatic conditions are found in the liver seems probable after the researches of Brocard and Riedele. These investigators made it clear that a nervous influence on the livercapillaries must be assumed; Brocard ascribed a number of alterations in the circulation, and inflammations to a neurogenic cause. It seems quite probable to us that peristatic conditions in the "Basedow-liver" may be caused by, or rather through neurogenic influences. We incline to the view that Basedow-poison is also active in these cases.

LIJST DER GERAADPLEEGDE LITTERATUUR.

- A h e l i n, I., und J a f f é, J., Über den Einfluss der proteinogenen Amine. Phenyl- und p-Oxyphenyläthylamin auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber, *Biochem. Zeitschr.*, Band 102, 1920.
- Thyrosin und Thyroxin, *Klin. Wochenschr.*, II, 1935.
- Einfluss des Caseïns auf den hyperthyreotischen Stoffwechsel, Ernährung und Schilddrüsenwirkung, I. Mitteilung, *Biochem. Zeitschr.*, Band 228, 229, 1930.
- K n u c h e l, M., und S p i c h t i n, W., Über die Bedeutung der Vitamine für den Verlauf der experimentellen Hyperthyreose. II. Mitteilung, *Biochem. Zeitschr.*, Band 228, 229, 1930.
- Über den Einfluss bestimmt zusammengesetzter Nahrungsmischungen auf die hyperthyreotischen Stoffwechselstörungen. III. Mitteilung, *Biochem. Zeitschr.*, Band 228, 229, 1930.
- u n d K ü r s t e i n e r, P., Über den Einfluss der Schilddrüsen-substanzen auf den Fettstoffwechsel, *Biochem. Zeitschr.*, Band 198, 199, 1928.
- Thyroxin und Thyreoidea, *Biochem. Zeitschr.*, Band 228, 229, 1930.
- A l t h a u s e r, *Journ. Clin. Invest.*, 14, 712, 1935. (Ontleend aan voordracht Meyler, L.)
- A n s e l m i n o, K. J., E i c h l e r, O., und S c h l o s s m a n n, H., Über den Einfluss des Thyroxins auf den Stoffwechsel überlebender Gewebe, *Biochem. Zeitschr.*, Band 205, 1929.
- A s h e r, Ontleend aan artikel Schechter, M.
- A s c h o f f, L., Über die Bedeutung der serösen Entzündung parenchymatöser Organe, *Wien. Mediz. Wochenschr.*, 88. Jahrgang, 1938.
- A s k a n a z y, M., Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung, *Dtsch. Arch. f. klin. Med.*, Band 61, S. 118, 1898.
- B a n g, O., ontleend aan referaat Holst, Joh. (*Verhdlg. d. II. Intern. Kropfkongr.*, Bern, 1933.)
- B a r k e r, L e w e l l y s F., Thyreo-intoxication with necrosis and atrophy of the liver, damage to the heart muscle and kidney and terminal bronchopneumonia, *The Medic. Clin. of North America*, Vol. 14, 1930.
- B a u e r, J., und F e i l, L., Über den Sturz der Serumlipase durch

- Thyroxin und dessen Hemmung, Wien. Mediz. Wochenschr., Nr. 21, 1934.
- Bauer, R., Die Prüfung der Leberfunktion mittels der Probe auf alimentäre Galaktosurie, Berl. Klin. Wochenschr., Nr. 31, 1912.
- Beaver, Donald C., and Pemberton, John de J., The pathologic anatomy of the liver in exophthalmic goiter, Ann. of Intern. Medic., Vol. 7, 1933.
- Behr, E., Twee gevallen van myxoedeem, 24e Vergad. Ned. Path. Anat. Vereen., 1937.
- Bergmann, von, Funktionelle Pathologie, Berlin, Julius Springer, 1932.
- Blum, F., Über die antithyreoidalen Eigenschaften des Blutes und das zugrunde liegende Katchin, Schweiz. Med. Wochenschr., Nr. 32, August 1933.
- Bodensteiner, F., Beitrag zur Kenntnis des Morbus Basedowii, Diss. München, 1901.
- Bouchut, P., ontleend aan „Die Basedowsche Krankheit“, Sattler, H., 1909.
- Boothby, W. M., Part 4. Diagnosis and treatment of the diseases of the thyroid gland, Oxford Medicine, Oxford University Press, New York, 1922.
- Bösl, O., Über die Einwirkung von Thyroxin auf den Glykogengehalt des Skelettmuskels und der Leber bei Meerschweinchen, Biochem. Zeitschr., Band 202, 1928.
- Brocard, H., Physio-pathologie de l'innervation hépatique, Paris (Vigot Frères, éditeurs).
- Buschan, Die Basedowsche Krankheit, Berlin, 1894.
- McCarrison, R., The thyroid gland in health and disease, Wm. Wood and Company, New York, 1918.
- Chevalier, Contribution à l'étude des troubles de la motilité et de la pathogénie du goître exophthalmique, Thèse de Montpellier, 1890.
- Chvostek, F., Morbus Basedow und die Hyperthyreosen, Julius Springer, Berlin, 1917.
- Cleveland, A. J., The symptoms immediately preceding death from exophthalmic goiter, Guys Hosp. Report, 1901.
- Cramer, W., and Krause, R. A., Carbohydrate metabolism in its relation to the thyroid gland. The effect of thyroid feeding on the glycogen-content of the liver and on the nitrogen distribution in the urine, Proceed. of the Royal Soc. Scr. B., Vol. 86, The Brit. Medic. Journ., Vol. II, 1913.
- Crotti, A., Thyroid and thymus, Lea and Febiger, Philadelphia, 1922.
- Dieulafoy, G., Manuel de Pathologie Interne, 1901.
- Dinkler, Zur Pathologie und Therapie der Basedowschen Krankheit, Münch. Mediz. Wochenschr., 1900.

- Dobberstein, J., und Walthiewicz, W., Die Leberveränderungen bei der chronischen Lupinose des Kaninchens. Virchow's Arch., Band 291, 1933.
- Doljanski, L., und Roulet, F., Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrille, Virchow's Arch., Band 291, 1933.
- Dresel, K., Zum Basedowproblem, Dtsch. Mediz. Wochenschr., Nr. 7, 1929.
- und Goldner, M., Ein neuer biologischer Test für Schilddrüsenstoffe, Verhandl. der Dtsch. Gesellsch. für inn. Mediz., Band 41, 1929.
- und Himmelweit, F., Zeitschr. für klin. Mediz., Band 112, 1930.
- Eder, M. D., Eng, M. R. C. S., and Lond, L. R. C. P., Three cases of jaundice occurring in persons suffering from exophthalmic goitre. The Lancet, Vol. 1, 1906.
- Eger, Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowii, Dtsch. Mediz. Wochenschr., VI Nr. 13, 1880.
- Eitel, H., und Locser, A., Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse und Kohlenhydratstoffwechsel der Leber, Klin. Wochenschr., 11. Jahrg., Nr. 40, 1932.
- Schilddrüsentätigkeit und Hypophysenvorderlappen, Klin. Wochenschr., 11. Jahrg., Nr. 42, 1932.
- Ellinger, A., Die Bedeutung des Quellungsdrucks der Semmelweiskörper für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe und für die Harnabscheidung, Münch. Med. Wochenschr., 67. Jahrg., 1920.
- Enders, W., Über die Bedeutung der Probeexzisionen aus dem unteren Leberende, Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 76, 1927.
- Euler, von, Thyroxin und Gewebsoxydation, Klin. Wochenschr., Nr. 17, 1933.
- Eppinger, H., Innere Klinik der Basedow'schen Krankheit, Verhldber. d. 2. Intern. Kropfkongf., Bern, 1933.
- Kunitz, H., und Popper, H., Die seröse Entzündung, Eine Permeabilitäts-Pathologie, Wien, Julius Springer, 1935.
- Fahr, Über Herzveränderungen bei Hyperthyreose, Verhldber. d. 2. Intern. Kropfkongf., Bern, 1933.
- Farner, E., Beiträge zur pathologischen Anatomie des morbus Basedowii, mit besonderer Berücksichtigung der Struma, Virchow's Arch., Band 143, 1896.
- Farrant, R., Hyperthyroidism: its experimental production in animals, The Brit. Medic. Journ., Vol. 11, 1913.
- Fukui, T., Über den Kohlenhydratverlust der Leber hyperthyreoidisierter Ratten, Pflüger's Arch. für die ges. Phys., Band 210, 1925.
- Gaill, Die Basedowsche Krankheit, Inaug. Diss., München, 1883.

- Gebelle, Über die Thymus persistens beim Morbus Basedowii, Beitr. zur klin. Chir., Band 70, 1910.
- Gellhorn, E., et Régnier, J., La perméabilité en Physiologie et en Pathologie Générale, Masson et Cie., Editeurs, Paris, 1936.
- Gerlach, W., Die Leber. Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie, hrsggeg. v. Henke u. Lubarsch, Band V/1, Julius Springer, Berlin, 1930.
- Gerlei, F., Nécrose du foie consécutive à l'empoisonnement par la thyroxine, Ann. d'Anat. pathol., Tome X, 1933.
- Goodpasture, E. W., Myocardial necrosis in hyperthyroidism, The Journ. of the Amer. Med. Assoc., Vol. 76, Nr. 23, 1921.
- Habàn, G., Über die Leberveränderungen bei Morbus Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Lebercirrhose. Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 92, 1933.
- Leberveränderungen bei experimentellem Hyperthyreoidismus. Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 95, 1935.
- Habershon, S. O., Exophthalmic goitre, heart disease, jaundice, death, The Lancet, Vol. 1, 1874.
- Hammer, E., Levercirrhose in Nederland. Proefschrift verschenen te Amsterdam, 1934. Uitg. van Scheltema en Holkema.
- Hashimoto, H., The heart in the experimental hyperthyroidism with special reference to its histology, Endocrinology, Vol. V p. 579, 1921.
- Heilmeyer, L., Blutfarbstoffwechselstudien, 3. Mitteilung. Blutmauserung und Leberfunktion beim Morbus Basedow, Dtsch. Arch. für klin. Mediz., S. 515—528, 1931.
- Heinemann, Käthe, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der serösen Entzündung bei Ratten, Kaninchen und Katzen. Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 98, 1937.
- Zur Frage des Vorkommens einer serösen Hepatitis beim Menschen, Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 99, 1937.
- Heinlein, H., Chronische Histaminevergiftung und Entzündung, Virchow's Arch., Band 296, 1936.
- und Dieckhoff, I., Organveränderungen durch Thyroxin, Virchow's Arch., Band 297, 1936.
- Herxheimer, G., Zur Pathologie der Gitterfasern der Leber, Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 43, 1908.
- Herring, P. T., The action of thyroid upon the growth of the body and organs of the white rat, Quarterly Journ. of exp. Phys., II, 1917.
- Himmelberger, L. R., A thyroid hormone in the blood and urine in Graves disease, Endocrinology, Vol. 16, 1932.
- Hirose, M., Über die alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten und Neurosen, Dtsch. Med. Wochenschr., Nr. 30, 1912.
- Holst, J., Pathologische Anatomie der Organe ausser der Schild-

- drüse bei der Basedowschen Krankheit, Verhändlber. d. II. Intern Kropfkongr., Bern, 1933.
- Hueck, Über das Mesenchym, Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 66, 1920.
- Issekutz, B. von, Über den Angriffspunkt des Thyroxins, Wien. Klin. Wochenschr., Nr. 43, S. 1325, 1935.
- Jacqoud, Goitre exophthalmique, Journ. de med. et de chir., 1888.
- Kahlstorf, A., Untersuchungen über Infiltrate im periportalen Bindegewebe der Leber, Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 68, 1927.
- Karplus, J. P., und Kreidl, A., Gehirn und Sympathicus, Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys., Band 129, 135 und 143, 1912.
- Kaufmann, E., Lehrb. der spez. path. Anat., 1931.
- Kendall, E. C., The Physiologic action of Thyroxin, Endocrinology, Vol. 3, 156, 1919.
- Die Leber als Ausscheidungsorgan des Schilddrüsenhormons, Bioch. Zeitschr., Band 228, 1930.
- Kerr, W. J., and Rusk, G. Y., Acute yellow atrophy associated with hyperthyroidism, The Med. clin. of North Amer., Vol. 6, 1922.
- Necrosis of the heart and liver in thyreotoxicosis, with some notes of possible changes in other organs, Northwest Med., p. 430—431, 1930.
- Keschner, H. W., and Klemperer, P., Frequency and significance of hepatic edema, Arch. of Path., Band 22, 1936.
- Kettler, L., Die Rundzellanhäufungen im periportalen Gewebe der Leber, Virchow's Arch., Band 291, 1933.
- Kocher, A., Über Morbus Basedowii, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Band 9, 1902.
- König, J., Das Gitterfasergerüst der Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen, Arch. f. Entw. mech. d. Organismen, Band 25, 1908.
- Krayer, O., Über Verteilung und Ausscheidung des Jodes nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., Band 128, 1928.
- Kretz, R., Pathologie der Leber, Ergebn. d. allg. Path. und path. Anat., Band 8, 1902.
- Kugelman, B., Über Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beim Morbus Basedow, Klin. Wochenschr., 9. Jahrg., Nr. 33, 1930.
- Kuriyama, S., The influence of thyroid feeding upon carbohydrate metabolism, The Amer. Journ. of Phys., Vol. 43, 1917.
- Landa, M., Path. Histologie der Basedowstruma, Münch. Med. Wochenschr., S. 1213, 1911.
- Levine, S. A., Unrecognized hyperthyroidism masked as heart disease, Ann. of Int. Medic., Vol. 4, 1931.
- Lewis, W., Hyperthyroidism and associated pathology, The Amer. Journ. of the Med. Scienc., Band 181, 1931.

- Mackenzic, J., Diseases of the Heart, p. 173, London, 1914.
- Maresch, R., Über Gitterfasern der Leber und die Verwendbarkeit der Methode Bielschowskys zur Darstellung feinsten Bindegewebsfibrillen, Centralbl. für allg. Pathol. und path. Anat., Band XVI, 1905.
- Marine, D., and Lenhart, C. H., Pathological anatomy of exophthalmic goiter, The Arch. of Int. Medic., Vol. VIII, 1911.
- Manzini, C., Anatomisch-pathologische Veränderungen der Leber und ihre histopathogenetische Deutung beim Morbus Flaiani-Basedow, Bull. Sci. Med., Bologna, 5, 360, 1936 en Zentrhl. für allg. Path. und pathol. Anat., Band 67, Nr. 2, 1937.
- Mautner, C. H., und Pick, E. P., Über die durch Shockgifte erzeugten Zirkulationsveränderungen, III. Mitteilung: Der Einfluss der Leber auf Blutdruck und Schlagvolumen, Arch. für exp. Path. und Pharm., Band 142, 1929.
- Markoff, G. N., Über den Einfluss des Thyroxins auf die Gewebsoxydation, Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 94, 1934.
- Matti, H., Über die Kombination von Morbus Basedowii mit Thymushyperplasie, Dtsch. Zeitschr. für Chir., Band 116, 1912.
- Mayer, A., Die alimentäre Hyperglykämie bei Morbus Basedow und Thyreotoxikosen, Zeitschr. für klin. Med., Band 121, 1932.
- Metzler, F., Über pathologische Veränderungen am Leherrand, Arch. für klin. Chir., Band 134, 1925.
- Meyler, L., Voordracht Genootschap ter bevordering van natuur-, genees- en heelkunde te Amsterdam, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., II, Nr. 24, 1937.
- Michaël, M., und Buschke, W., Über das Verhalten der Hautcapillaren beim Morbus Basedowii, Klin. Wochenschr., II, 1932.
- Monriquaud, ontleend aan Die Basedowsche Krankheit, Sattler, H., 1909.
- Moon, V. H., Experimentelle Lebercirrhose und ihre Beziehungen zur Aetiologie der menschlichen Cirrhose, Klin. Wochenschr., 13. Jahrg., Nr. 43, 1934.
- 2e Conférence de la Soc. de Pathologie Géographique, Utrecht, 1934.
- Müller, L. R., und Glaser, W., Über die Innervation der Gefäße, Dtsch. Zeitschr. f. Nerv., XLVI, 1913.
- Myhrmann, Über die Einwirkung des Thyroxins auf die Gewebsoxydation, Klin. Wochenschr., Nr. 52, 1932.
- Nathan, M., La cellule de Kupffer, Journ. de l'Anat. et de la Phys., Année 1908.
- Neusser, Diskuss. am 23. Kongr. f. Inn. Mediz., München, 1906.
- Oswald, Die Rolle des Nervensystems in der Pathogenese der Hyperthyreosen, Verhdlber. d. II. Intern. Kropfkonf., Bern, 1933.
- Parhon, M., Sur la tenue en glycogène du foie et des muscles chez

- les animaux traités par des préparations thyroïdiennes, *Journ. de Phys. et de Path. Génér.*, XV, 1913.
- Pettavel, Ch. A. von, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii, *Dtsch. Zeitschr. für Chir.*, Band 116, 1912.
- Pfuhl, W., Die Leber, Handbuch von von Möllendorf, Band V, 1932.
- Plenk, H., Über argyrophile Fasern (Gitterfasern) und ihre Bildungszellen, *Ergeb. d. Anat. und Entw.gesch.*, Band 27, 1927.
- Polak Daniels, L., Exophthalmus hij ziekte van Basedow, *Nederl. Tijdschr. v. Gen.*, Jaarg. 82, No. 15, 1938.
- Popper, H., Über experimentelle Hepatitis, *Virchow's Arch.*, Band 298, 1937.
- Pratt, D. W., Experimentelle Untersuchungen über die Kapillärwände der Leber, die Beziehungen der Kupfferschen Sternzellen zu ihnen, nebst Beobachtungen über die Tätigkeit der Kapillarendothelien in verschiedenen Kapillargebieten, *Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path.*, Band 78, 1927.
- Raab, W., und Terplan, C., Morbus Basedowii mit subacuter Leberatrophie, *Mediz. Klin.*, Nr. 33, 34, 1923.
- Rautmann, H., Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit, *Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir.*, Band 28, 1915.
- Retzlaff, L., Über das Vorkommen von Leberschädigung bei Morbus Basedow, *Zeitschr. f. Klin. Med.*, Band 132, 1937.
- Ricker, G., Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien, Julius Springer, Berlin, 1927.
- Riegele, J., Über das feinere Verhalten der Nerven in der Leber von Mensch und Säugetier, *Zeitschr. für mikr. anat. Forschung*, Band 14, 1928.
- Rohles, Die Beeinflussung der Gewebsatmung durch Schilddrüsenfütterung, *Frankf. Zeitschr. für Path.*, Band 41, 1931.
- Romeis, B., Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins, *Biochem. Zeitschr.*, 135, 1922.
- Roulet, F., Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen, *Ergebn. der allg. Path.*, Band 32, 1936.
- Rössle, R., Über die Leber bei der Basedowschen Krankheit, *Verh. d. II. Intern. Kropfkongr.*, Bern, 1933.
- Über die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen, *Virchow's Arch.*, Band 291, 1933.
- Rijssel, E. C. van, Vergadering van het Klinisch Genootschap te Rotterdam, 31 Maart 1922, *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, II, blz. 312, 1922.
- Sattler, H., Die Basedowsche Krankheit, Leipzig, 1909.
- und Borchardt, L., Aetiologie und Pathogenese der Basedowschen Krankheit, *Spez. Path. und Ther. inn. Krankh.*, V.

- Ergänzungsband, herausgeg. von Theodor Brugsch, Halle a. d. S. 1930.
- Schlechter, M., Schilddrüsenwirkung und Sauerstoffmangel, Zeitschr. f. die ges. Exp. Med., Band 84, 1932.
- Schittlenhelm, Verhdlber. d. II. Intern. Kropfkongf., S. 114. Bern, 1933.
- Schmidt, R., Zur Klinik der Basedowschen Erkrankung und thyreogenen Krankheitszustände überhaupt, Münch. Mediz. Wochenschr., 1931.
- Schneider, E., Über neuere Gesichtspunkte in der Behandlung des Morbus Basedow, Verhdlber. d. II. Intern. Kropfkongf., Bern, 1933.
- Schönholzer, G., Der Einfluss des Thyroxins auf die Eiweißspeicherung in der Leber, Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path., Band 97, Heft 3, 1936.
- Schräube, Die Beziehungen der Thymusdrüse zum Morbus Basedowii, Inaug. Diss., München, 1908.
- Schrumpf, G. A. A., Ein klinischer Beitrag zur Untersuchung der Leberfunktion bei Thyreotoxikose, Zeitschr. für klin. Med., Band 129, 1936.
- Sciak, I., Hyperthyroidisme expérimental chez différentes espèces animales, Ann. d'Anat. Path., Tome 15, Nr. 2, 1938.
- Simonds, J. P. and Brandes, W. W., The effect of experimental hyperthyroidism and of inanition in the heart, liver and kidneys. Arch. of Path., 1930.
- Simonds, M., Über die anatomischen Befunde beim Morbus Basedowii, Dtsch. Med. Wochenschr., 1911.
- Stockheim, W., Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Thyroxins, Pflügers Arch. für die ges. Phys. des Menschen und der Tiere, Band 228, 1931.
- Strauss, H., Leberfunktionsstörungen bei Morbus Basedowii, Klin. Wochenschr., 9. Jahrg., Nr. 52, 1930.
- Sturm, A., Zentralnervensystem und Schilddrüse, Verhdlber. d. II. Internat. Kropfkongf., Bern, 1933.
- Sutcliffe, E. H., An extraordinarily acute case of Grave's disease, 1898.
- Travassas da Silva, A., Pereira, M. B., und Mislowitzer, E., Über den Verbleib der Schilddrüsenstoffe im Säugetierorganismus. Zeitschr. für d. ges. Exper. Mediz., Band 81, 1932.
- Warthin Scott, A., Editorial, Ann. of int. Med., Vol. 4, 1931.
- Wegelin, C., Handbuch der spez. pathol. Anat. und Histol., hrsgg. v. Henke u. Lubarsch, Band VIII, Julius Springer, Berlin, 1926.
- 2. Intern. Kropfkongf., Verhdlber., S. 243, 1933.
- Lésions hépatiques dans les hyperthyroïses, Bullet. de l'acad. de méd. de Roumanie, 1^{ère} année, Tome 1, Nr. 3, 1937.

- W e g g e n e r, D., Studies in tissue respiration and endocrine functions, Journ. of Physiol., Band 85, 1928.
- W e l l e r, C. V., Hepatic lesions associated with exophthalmic goiter, Transact. of the Assoc. of Americ. Physic., Forty-fifth session, Vol. XLV, 1930.
- W e v e r, Journ. Clin. Invest., 16, 257, 1937. (Ontleend aan voordracht Meyler, L.)
- W h i t e, H a l e, Brit. Medical Journ., Vol. 1, 1889.
- Y o u m a n, J. D., and W a r f i e l d, L. M., Liver injury in thyrotoxicosis as evidenced by decreased functional efficiency, Arch. of intern. Med., Vol. 37, 1926.
- Z a w a d o w s k y, B. M., und P e r e l m u t t e r, Über das Schicksal des Thyroxins im Blute und in den Geweben der hyperthyreoidisierten Hühnen, Arch. f. Entwicklungsmech., Band 109, 1927.
- Z i m m e r m a n n, E., Lebercirrhose bei Morbus Basedowii, Inaug. Diss., Kiel, 1932.
- Z o n d e k, E., Die Krankheiten der endokrinen Drüsen, Berlin, Julius Springer, 1926.